

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日

2001年6月28日 (28.06.2001)

PCT

(10) 国際公開番号

WO 01/46190 A1

(51) 国際特許分類?: C07D 471/04,
498/04, A61K 31/4745, A61P 43/00, 25/28

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/09010

(22) 国際出願日: 2000年12月20日 (20.12.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願平11/364403
1999年12月22日 (22.12.1999) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台2丁目5番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 浅野 純 (ASANO, Jun) [JP/JP]; 〒345-0043 埼玉県北葛飾郡杉戸町下高野696-1 Saitama (JP). 高野安雄 (TANAKNO,

Yasuo) [JP/JP]; 〒347-0063 埼玉県加須市久下6-4-14 Saitama (JP). 雨田淳一郎 (UDA, Junichiro) [JP/JP]; 〒331-0047 埼玉県大宮市指扇252-2 メゾングリーンピア102 Saitama (JP). 安楽 刚 (ANRAKU, Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒113-0022 東京都文京区千駄木5-41-3 Tokyo (JP). 福地一典 (FUKUCHI, Kazunori) [JP/JP]; 〒348-0024 埼玉県羽生市神戸1574-2 Saitama (JP).

(74) 代理人: 弁理士 箕浦 清 (MINOURA, Kiyoshi); 〒102-0073 東京都千代田区九段北3丁目2番2号 九段ビル7階 Tokyo (JP).

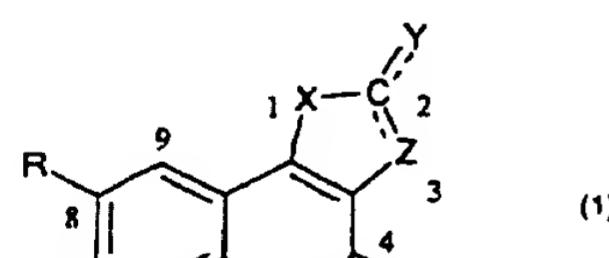
(81) 指定国(国内): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

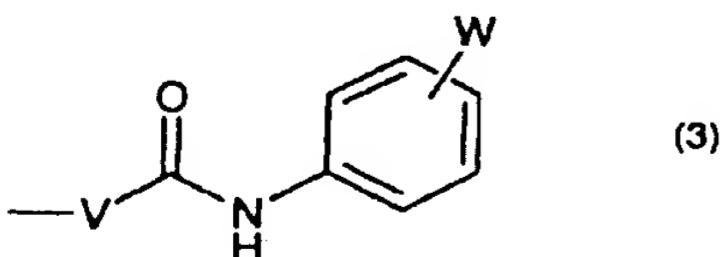
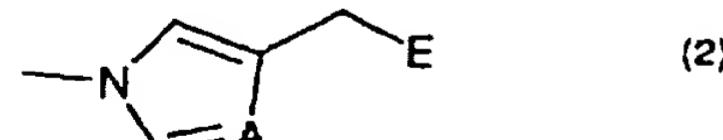
[続葉有]

(54) Title: TRICYCLIC COMPOUNDS AND ADDITION SALTS THEREOF

(54) 発明の名称: 三環式化合物とその付加塩



(57) Abstract: Compounds are provided, which exhibit antagonism against excitatory amino acid receptors, particularly AMPA receptor. Specifically, tricyclic compounds of general formula (1) and addition salts thereof; and drugs containing the compounds or salts as the active ingredient, wherein R is halogeno or a group represented by general formula (2), [wherein A is nitrogen or =CH-; and E is hydroxyl or a group of general formula (3), (wherein V is oxygen or -NH-; W is halogeno, carboxyl, or the like)]; Q is nitro or trifluoromethyl; X is oxygen or a group of general formula (4), [wherein T is hydrogen, lower alkyl, aralkyl, or the like]; Y is hydrogen, lower alkyl, or oxygen; and Z is -NH- or the like.



WO 01/46190 A1

[続葉有]



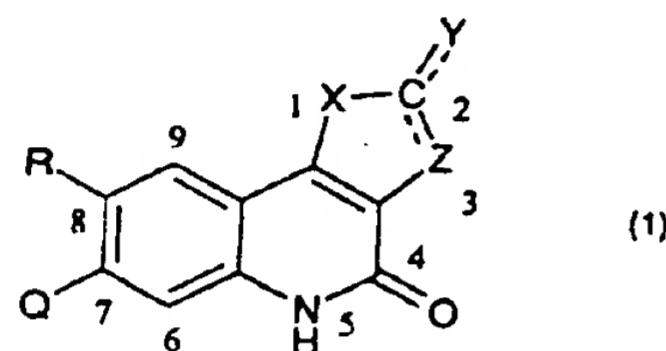
添付公開書類：
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

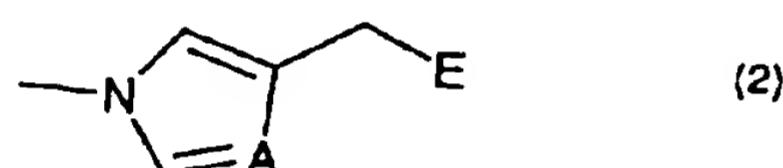
(57) 要約:

三環式化合物とその付加塩を有効成分とする興奮性アミノ酸受容体、特にAMPA受容体拮抗作用を有する化合物を提供する。

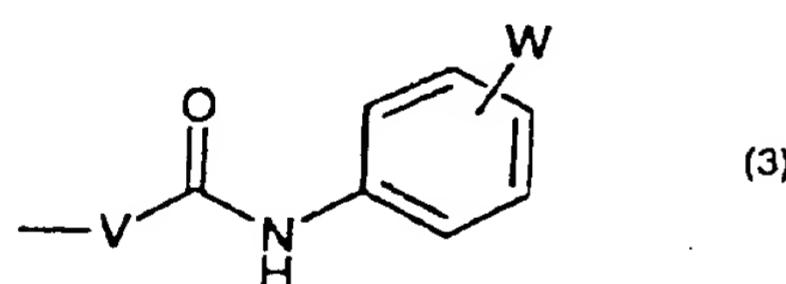
一般式 (1)



(式中 R はハロゲン原子、又は一般式 (2))



(式中 A は窒素原子、 $=\text{CH}-$ を表し、 E は水酸基、または一般式
(3)



(式中 V は酸素原子、 $-NH-$ を表し、 W はハロゲン原子、カルボキシル基等を表す) を表す) を表し、 Q はニトロ基、トリフルオロメチル基を表し、 X は酸素原子、又は一般式 (4)



(式中 T は水素原子、低級アルキル基、アラルキル基等を表す) を表し、Y は水素原子、低級アルキル基あるいは酸素原子を表し、Z は -NH- 等を表す) で表される三環式化合物とその付加塩、及びこれを有効成分とする医薬に関する。

明 索 田 書

三環式化合物とその付加塩

技術分野

本発明は、興奮性アミノ酸受容体拮抗薬、特に n o n - N M D A 受容体の A M P A 受容体に対する選択的拮抗薬として脳神経細胞障害の治療に有効な三環式キノリン誘導体とその付加塩及びこれらの化合物を含有する医薬組成物に関する。

背景技術

興奮性アミノ酸のグルタミン酸は脊椎動物の中枢神経系における主要な興奮性伝達物質で、脳に最も多く含まれるアミノ酸として知られている。しかし、神経軸索終末から生理的な域を越えて放出された場合、後シナプスのグルタミン酸受容体を過度に興奮させ神経細胞死を引き起こすことが知られている。これは興奮性神経細胞死 (excitotoxicity) と呼ばれている。

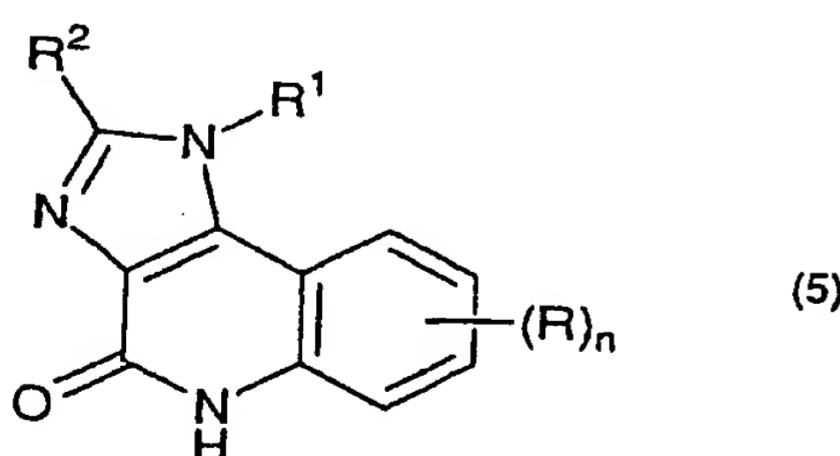
近年、脳卒中、頭部外傷、てんかん重積症、ハンチントン舞踏病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症やアルツハイマー病等、種々の脳神経疾患にはグルタミン酸による神経細胞死が深く関与していることが明らかにされつつあり、このような興奮性神経細胞死を効果的に防ぐことができれば現在治療法が皆無に等しいこれら難治性疾患に対する治療への可能性が開けてくると考えられる。

グルタミン酸受容体は大別するとイオンチャネル型受容体と G タンパク質結合型受容体に分別され、このイオンチャネル型受容体は更に N M D A (N - メチル - D - アスパラギン酸) 受容体、 n o n - N M D A 受容体に分けられる。また、後者の n o n - N M D A 受容体は A M P A (α - アミノ - 3 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 4 - イソオキサゾールプロピオン酸) 受容体と K A (カイニン酸)

受容体とに分類される。

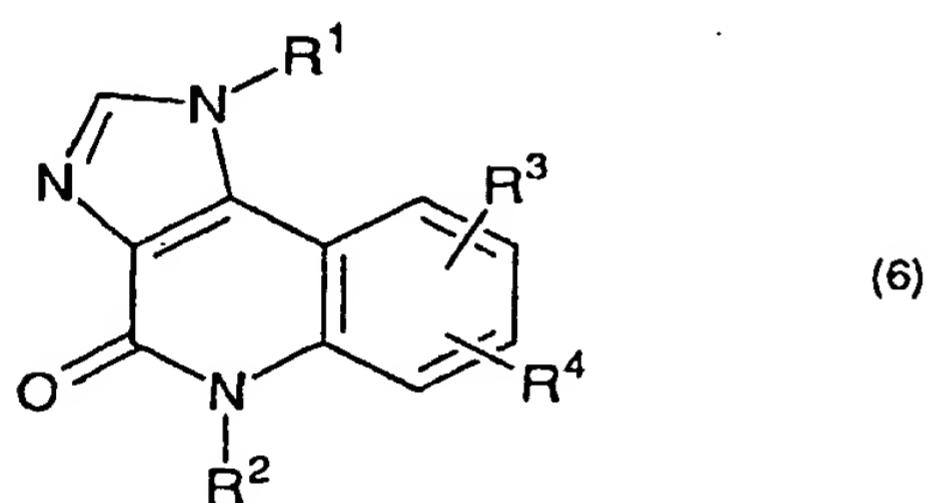
これら興奮性アミノ酸受容体の研究が進められているが、中でも non-NMDA受容体のAMPA受容体拮抗作用を有する薬物にはNMDA受容体拮抗作用を有する薬物(MK-801等)が持つ副作用(学習・記憶障害及び精神分裂病様症状等)を発現しないこと(*Neurosci. Biobehav. Rev.*, 1992, 16, 13-24; *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1958, 245, 969-974)、また、虚血後の投与によっても脳神経保護効果が期待できること(*Science*, 1990, 247, 571-574)が知られている。更に、NBQX(2,3-ジヒドロキシ-6-ニトロ-7-スルファモイルベンゾ[f]キノキサリン)の様なキノキサリンジオン構造のAMPA受容体拮抗作用を有する化合物は物理化学的性質に基づくと考えられる腎障害を生じる等の欠点が報告(*J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 1994, 14, 251-261)されており安全性に問題がある。

ところで本発明化合物である三環式化合物の類似構造化合物としては、a) 気管支拡張性作用および抗ウイルス作用を有する化合物として特開昭60-123488号記載の一般式(5)



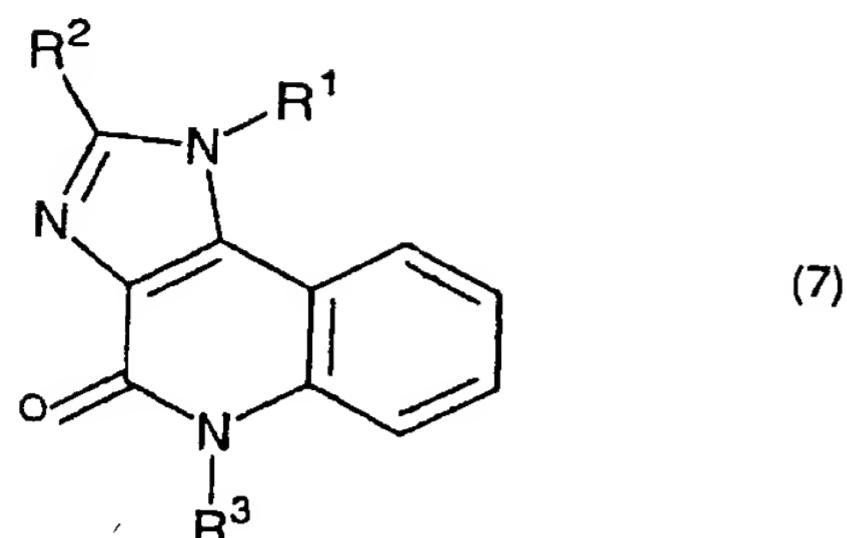
[式中 R¹ は水素原子、炭素原子 1 ~ 約 10 個のアルキル基、炭素原子 1 ~ 約 6 個のヒドロキシアルキル基、置換基を 1 個以上有してよいベンジル基、(置換基を 1 個以上有してよいフェニル)エチル基、

置換基を 1 個以上有してよいフェニル基を表し、R²は水素原子、トリフルオロメチル基、炭素原子 1 ~ 約 6 個のヒドロキシアルキル基、炭素原子 1 ~ 約 4 個のアミノアルキル基、各アルキル基が炭素原子 1 ~ 約 4 個であるアルカンアミドアルキル基、ベンジルチオ基、メルカプト基、炭素原子 1 ~ 約 4 個のアルキルチオ基、炭素原子 1 ~ 約 8 個のアルキル基を表し、各 R は炭素原子 1 ~ 約 4 個のアルコキシ基、炭素原子 1 ~ 約 4 個のアルキル基、ハロゲン原子を表し、n は 0 ~ 2 の整数を表す] で示される化合物、b) 気管支拡張作用および抗アレルギー作用を有する化合物として特開平 03-264585 号記載の一般式 (6)

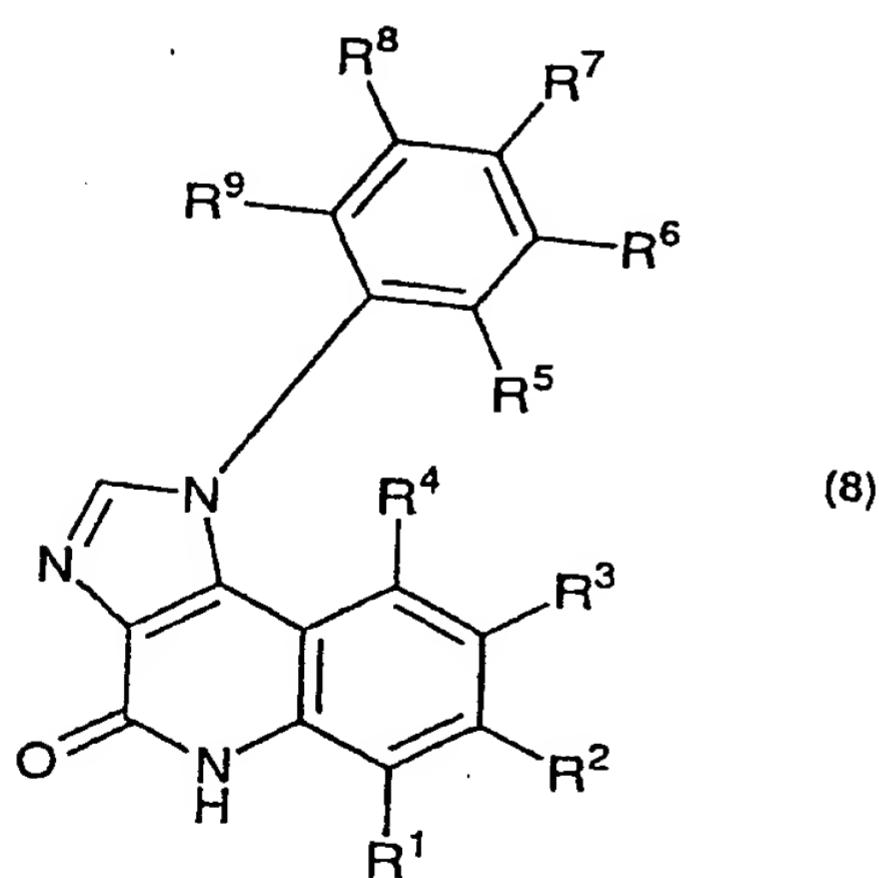


[式中 R¹ は水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アラルケニル基、置換もしくは非置換のアリール基を表し、R² はアルキル基、シクロアルキル基、アルコキシアルキル基、アルケニル基、アラルキル基、アラルケニル基、- (C H₂)_n - H e t (式中 H e t は置換もしくは非置換の芳香族複素環基を表し、n は 1 ~ 3 の整数を表す)、- (C H₂)_n C O₂ R⁵ (式中 n は前述のとおりを表し、R⁵ は前記 R² と同義を表す) を表し、R³ および R⁴ は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、シクロアルキル基、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、低級アルコキシル基、低級アルキルチオ基、ニトロ基、アミノ基、低級アルキルアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、アロイルアミノ基、低級アルカノイル基、アロイル基を表す] で示される化合物、c) 骨吸収抑制作用を有する化合物として特開平 03

－ 2 9 1 2 2 6 号記載の一般式 (7)、



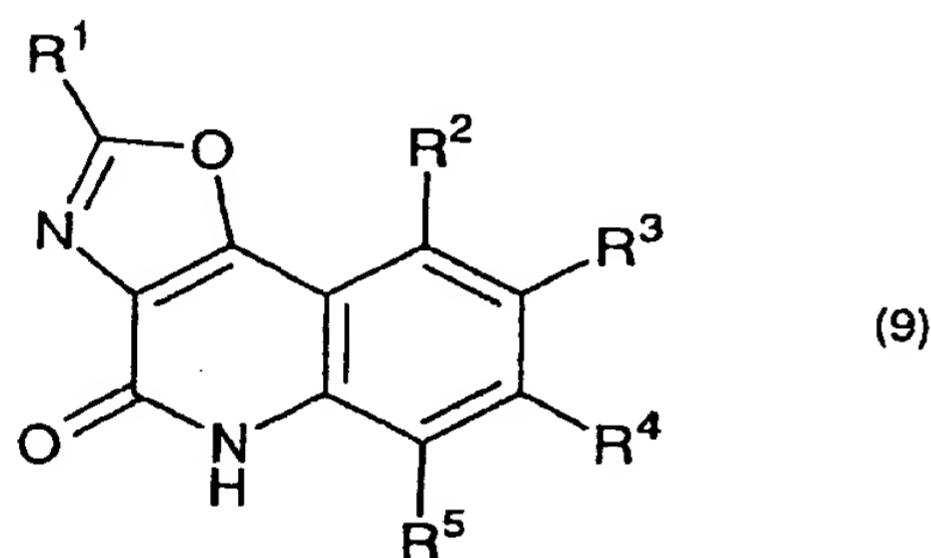
(式中 R¹ は水素原子、低級アルキル基を表し、R² は水素原子、ヒドロキシル基、チオール基を表し、R³ は低級アルキル基、低級アルコキシアルキル基を表す) で示される化合物、d) H⁺ K⁺ A T P a s e 酵素の阻害作用を有する化合物として特開平 07-21593 号記載の一般式 (8)、



(式中 R¹ ~ R⁴ は同一または異なって、水素原子、C 1 - 4 アルキル基、C 1 - 6 アルコキシ基、フェニル基、C 1 - 6 アルキルチオ基、C 1 - 4 アルカノイル基、アミノ基、C 1 - 6 アルキルアミノ基、ジ C 1 - 6 アルキルアミノ基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、ニトロ基を表し、R⁵ ~ R⁹ は同一または異なって、水素原子、C 1 - 6 アルキル基、C 1 - 6 アルコキシ基、C 1 - 6 アルキ

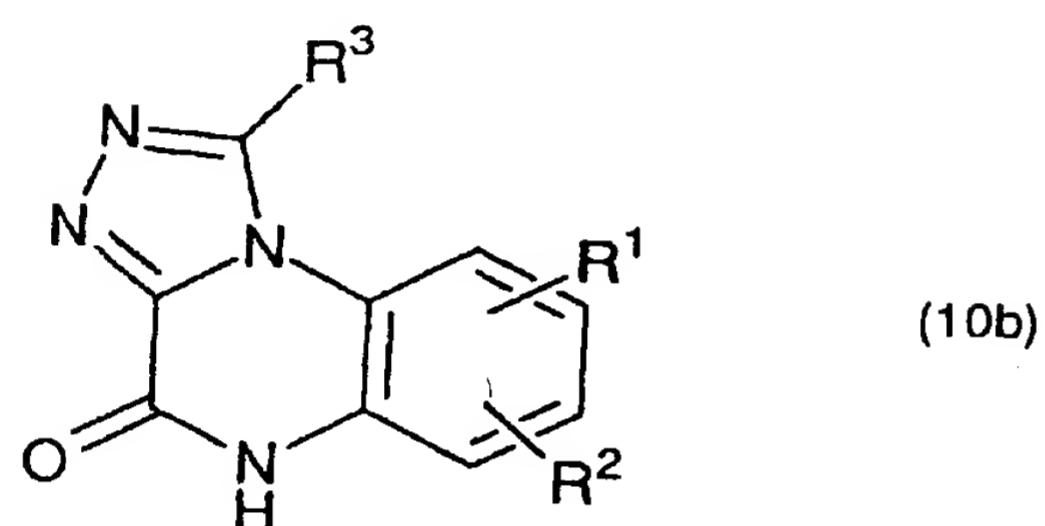
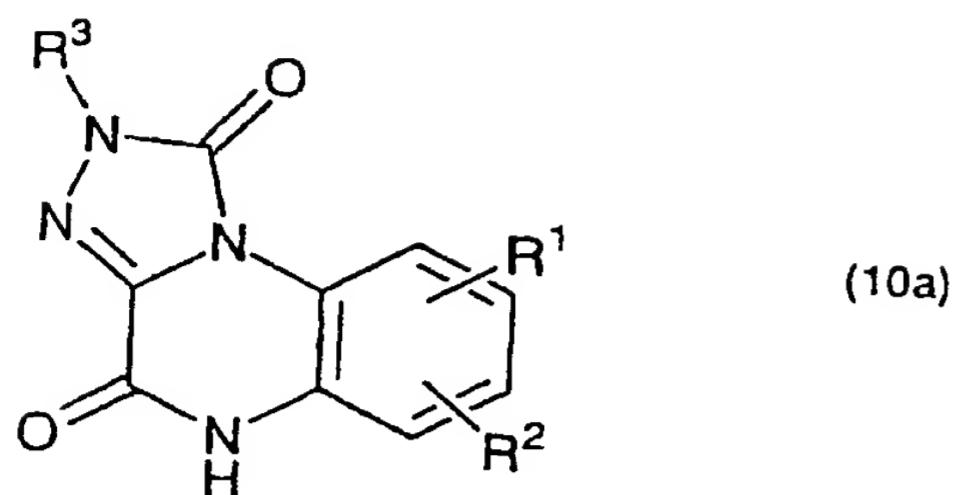
ルチオ基、ハロゲン原子、シアノ基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルバモイル基、カルボキシ基、C 1 – 6 アルカノイル基、トリフルオロメチル基、ニトロ基を表す) で示される化合物が知られている。しかし、これら a) ~ d) で示される化合物には本発明化合物のように 7、8 位に相異なる置換基を有するものが実施例として開示されておらず、興奮性アミノ酸受容体の AMPA 受容体拮抗作用を有することも記されていない。

また、GABAa 活性を有する化合物として U S 5 1 8 2 2 9 0 号記載の一般式 (9)、

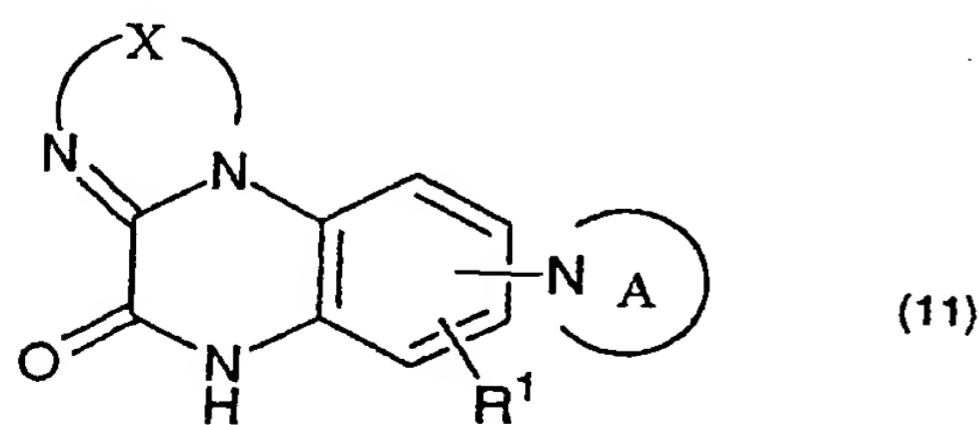


[式中 R¹ はフェニル基、チエニル基、ピリジル基 (これらは置換基を有してもよい) を表し、R²、R⁵ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、C 1 – 6 アルキル基を表し、R³、R⁴ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C 1 – 6 アルキル基、アミノ基、アルキルアミノ基、ジ C 1 – 6 アルキルアミノ基を表す] で示される化合物が知られている。しかし、この化合物も 7、8 位に相異なる置換基を有するものは実施例として開示されておらず、かつ、本発明化合物とは構造を異にするものであり、AMPA 受容体拮抗作用を有することも記されていない。

また、興奮性アミノ酸受容体の AMPA 受容体拮抗作用を有する化合物として e) 特開平 07 – 501791 号記載の一般式 (10 a) 及び一般式 (10 b)、

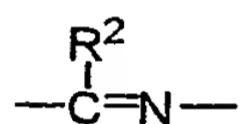


[式中 R^1 、 R^2 は同一または異なって、水素原子、C 1 – 6 アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、トリフルオロメチル基、 $S O_2 N R^4 R^5$ (R^4 、 R^5 は同一または異なって、水素原子、C 1 – 6 アルキル基を表す)、 $C O R^6$ (R^6 は C 1 – 6 アルキルを表す) を表し、 R^3 は水素原子、C 1 – 6 アルキル基、トリフルオロメチル基を表す] で示される化合物、f) WO 93/20077 号記載の一般式 (11)、

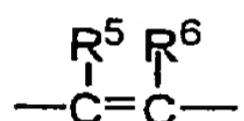


{式中 $\text{AN}-$ は低級アルキル基または低級アルカノイルアミノ低級アルキル基で置換されていても良い窒素原子 2 ~ 3 個を含む 5 員複素環基を表し、 R^1 はニトロ基、トリフルオロメチル基を表し、 X は式 $\begin{array}{c} \text{R}^2 \\ | \\ -\text{N}=\text{C}- \end{array}$

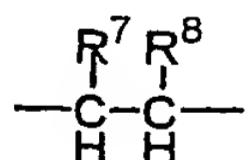
[式中 R^2 は水素原子、低級アルキル基、式 $-\text{T}-\text{R}^3$ (式中 T は単結合、低級アルキレン基を表し、 R^3 はモノ若しくはジ低級アルキルアミノ基イミダゾリル基を表す)、 $-\text{T}-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^4$ (式中 T は前述のとおりを表し、 n は 0、1、2 を表し、 R^4 は低級アルキル基、シクロアルキル基を表す) を表す]、



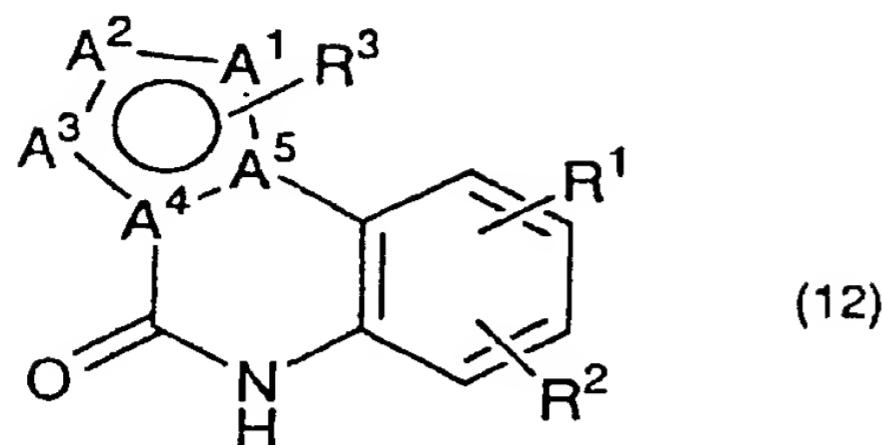
(式中 R^2 は前述の通り)、



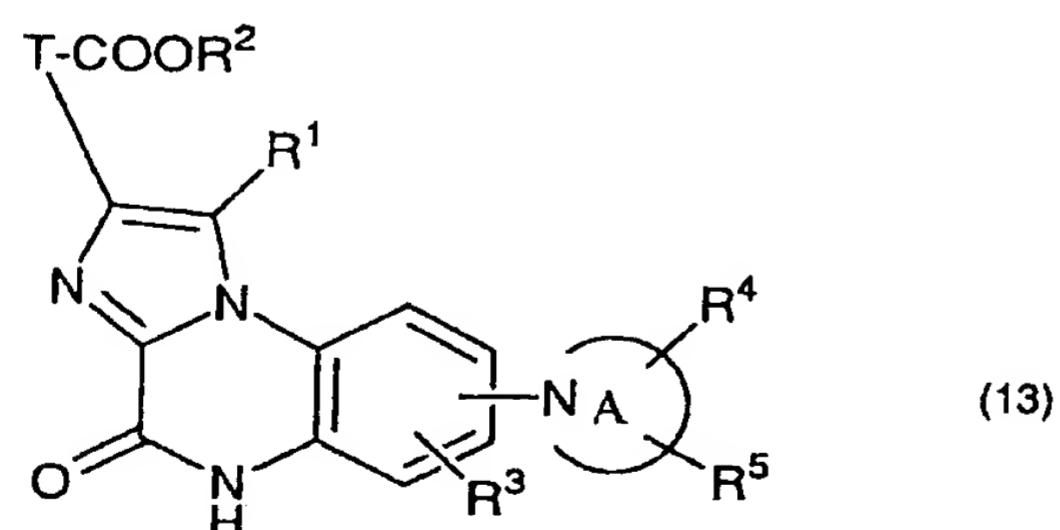
[式中 R^5 、 R^6 は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、式 $-\text{T}-\text{R}^3$ (式中 T 、 R^3 は前述の通り)、 $-\text{T}-\text{S}(\text{O})_n-\text{R}^4$ (式中 T 、 R^4 、 n は前述のとおりを表す) を表す]、



(式中 R^7 、 R^8 は R^5 、 R^6 と同義を表す) を表す} で示される化合物、g) 特開平 05-163147 号記載の一般式 (12)、

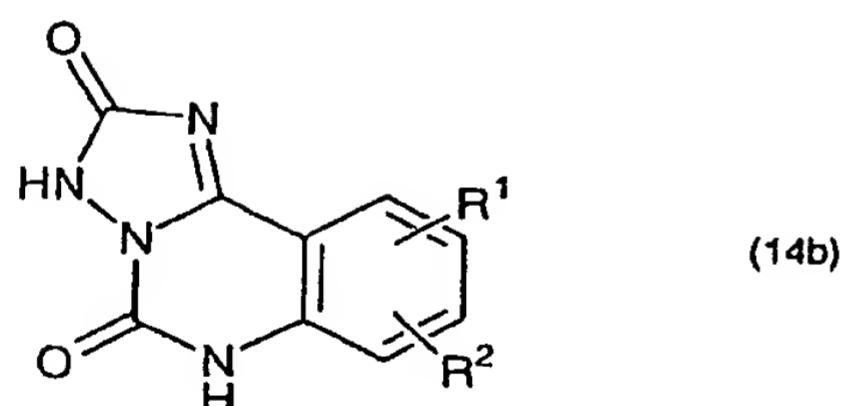
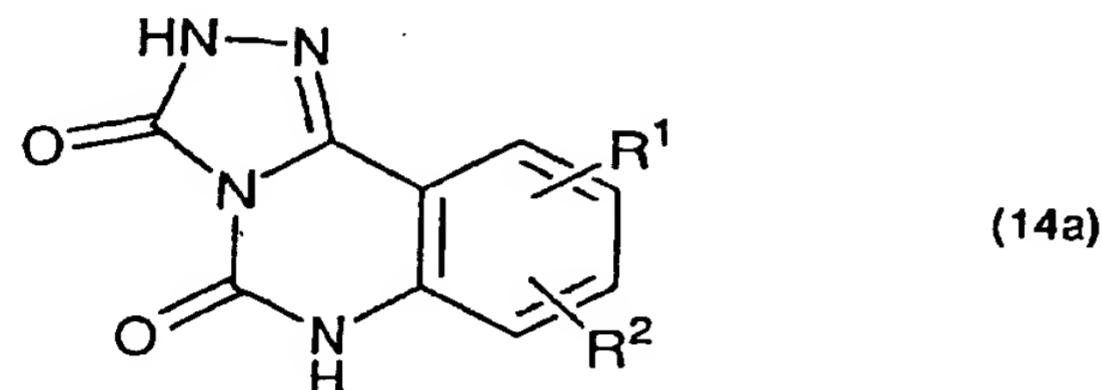


{式中 A^1 、 A^2 、 A^3 は同一または異なって、C または N を表し（ただし A^1 、 A^2 、 A^3 のうち少なくとも 1 個は N を表す）、 A^4 、 A^5 はその一方が C、他方が N を表し、 R^1 、 R^2 は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、C 1 – 4 アルキル基、フェニルまたは縮合ベンゾ基、アジド基、トリフルオロメチル基、 $NHSO_2R^4$ [R^4 は C 1 – 4 アルキル基、フェニル基、 $SO_2NR^5R^6$ (R^5 、 R^6 はそれぞれ水素原子、C 1 – 4 アルキル基を表す) を表す] を表し、 R^3 は水素原子、アルキル基、芳香族基、トリフルオロメチル基を表す} で示される化合物、h) WO 96 / 10572 記載の一般式 (13)、



[式中 R^1 は水素原子、C 1 – 5 アルキル基、フェニル基、ピリジル基、チエニル基（これらは置換基を有してもよい）を表し、 R^2 は水素原子、C 1 – 5 アルキル基、C 3 – 8 ジアルキルアミノアルキル基を表し、 R^3 は塩素原子、臭素原子、トリフルオロメチル基、

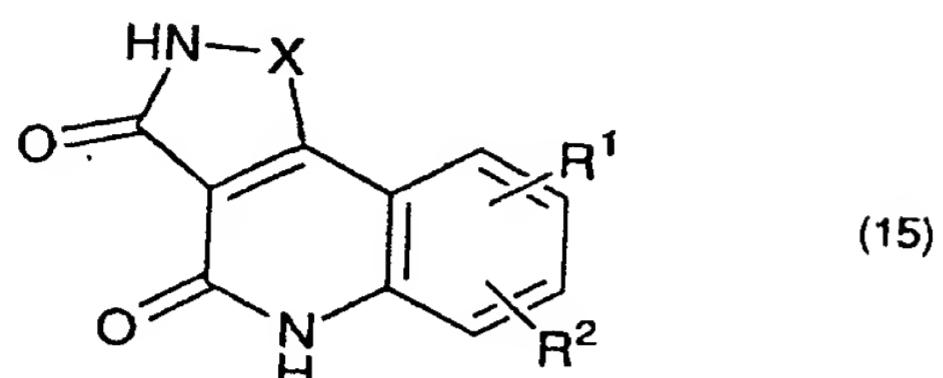
シアノ基、ニトロ基を表し、環Aは1～4個の窒素原子または1～2個の窒素原子と1個の酸素原子または硫黄原子を含む5員複素環を表し、R⁴、R⁵は同一または異なって、水素原子、C1～5アルキル基、C1～5ヒドロキシエチル基、置換基を有してもよいフェニル基を表し、Tは単結合またはC1～5アルキレン鎖を表す]で示される化合物、i) U S 5 6 8 8 8 0 3号記載の一般式(14a)及び一般式(14b)、



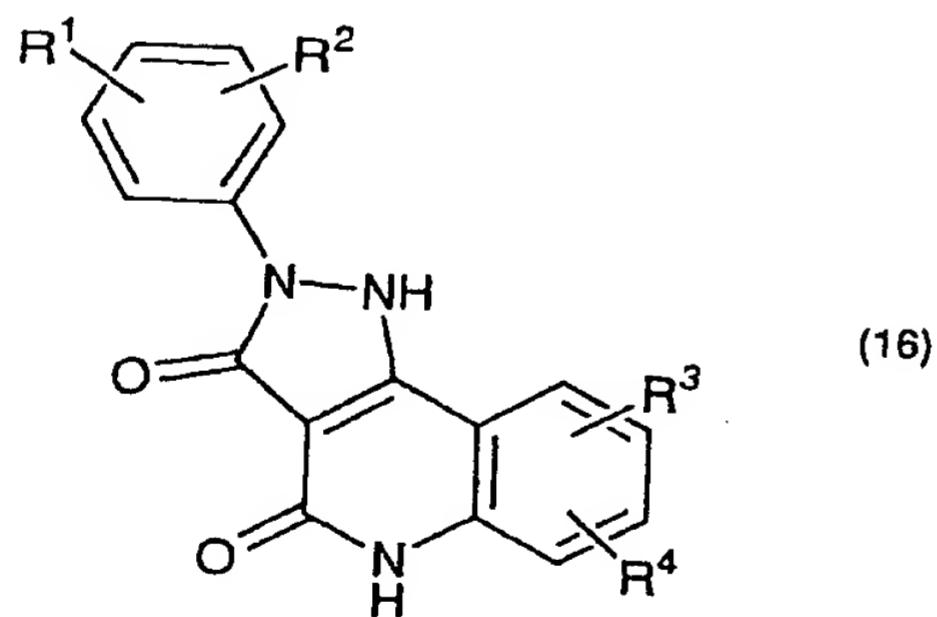
[式中R¹、R²は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、-S(O)₂NR³R⁴(R³、R⁴は低級アルキル基を表す)を表す]で示される化合物が知られているが、これらe)～i)はいずれも三環式縮合キノキサリン或いは三環式縮合キナゾリンであり、本発明化合物は一般式(1)で示される三環式縮合キノリンであり構造が異なる。また、報告されているAMP受容体拮抗作用も充分なものではない。

また、興奮性アミノ酸受容体のAMPA受容体拮抗作用を有し、

キノリン縮合形の三環式化合物として、j) U S 5 6 8 8 8 0 3 号記載の一般式(15)、



[式中 R¹、R²は同一または異なって、水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、アミノ基、ハロゲン原子、シアノ基、-S(O)₂NR³R⁴(R³、R⁴は低級アルキル基を表す)を表し、Xは酸素原子、-NH-、-CO-を表す]で示される化合物、k) G B 2 2 8 8 8 0 0 号記載の一般式(16)、



[式中 R¹、R²は同一または異なって、水素原子、炭化水素、複素環基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、-OR^a、-SR^a、-SOR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-NR^aR^b、-NR^aCOR^b、-NR^aCO₂R^b、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b(式中R^a、R^bは同一または異なって、水素原子、炭化水素、複素環基を表す)または相伴って炭素環およ

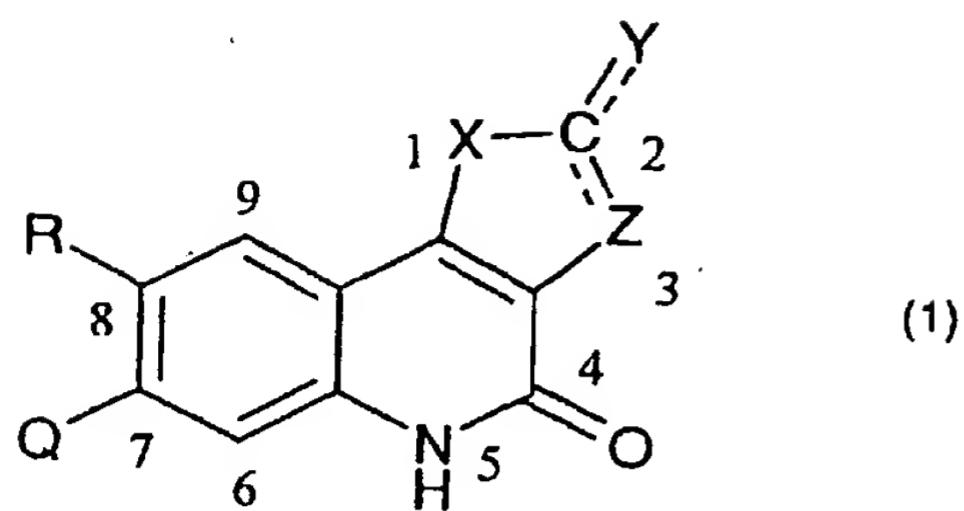
び複素環の一部を表し、R³、R⁴、R⁵、R⁶は同一または異なって、水素原子、炭化水素、複素環基、ハロゲン原子、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、-OR^a、-SR^a、-SOR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-NR^aR^b、-NR^aCOR^b、-NR^aCO₂R^b、-COR^a、-CO₂R^a、-CONR^aR^b（式中R^a、R^bは前述のとおりを表し）を表す]で示される化合物が知られているが、これらj)～k)においても7、8位に相異なる置換基を有するものが実施例として開示されておらず、さらに5員環である縮合環の構造が本発明化合物とは異なっており、本発明化合物とは構造を異にする。また、報告されているAMPA拮抗作用も充分なものではない。

本発明は上記疾患及び選択的な細胞死による記憶障害や痴呆をもたらす病因と考えられるグルタミン酸の受容体拮抗作用、特にnon-NMDA受容体のAMPA受容体に対し高い親和性と選択性を有し、脳神経細胞保護効果を有する化合物を提供することにある。

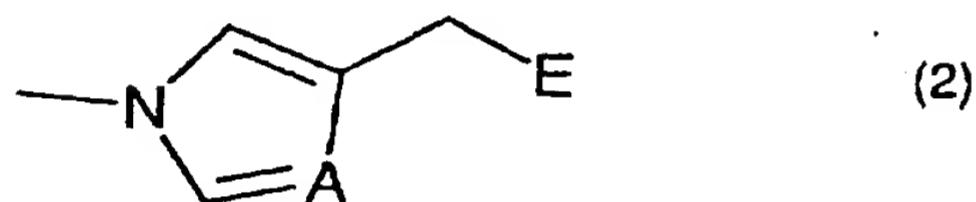
発明の開示

本発明者らは、新規な脳神経細胞障害治療薬の開発を目的として脳神経細胞障害の治療に有効な興奮性アミノ酸受容体拮抗薬、特にnon-NMDA受容体のAMPA受容体に対する選択的拮抗薬を求めて、鋭意研究を重ねた結果、本発明の三環式化合物とその付加塩に優れたAMPA受容体拮抗作用のあることを見出した。

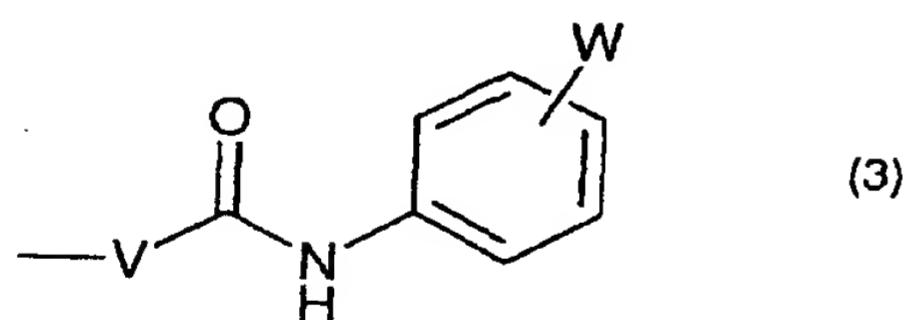
すなわち、本発明によって、一般式(1)



(式中 R はハロゲン原子、又は一般式 (2))



(式中 A は窒素原子、=CH- を表し、E は水酸基、または一般式 (3))



(式中 V は酸素原子、-NH- を表し、W はハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ホスホノ基、ジ低級アルキルホスホリル基を表す) を表す) を表し、
 Q はニトロ基、トリフルオロメチル基を表し、
 X は酸素原子、又は一般式 (4))



(式中 T は水素原子、低級アルキル基、置換基を 1 個以上有してもよいアラルキル基を表す) を表し、

$C=Y$ 及び $C=Z$ はいずれか一方が単結合を表す時、もう一方は二重結合を表し、

Y は $C=Y$ が単結合の時、水素原子、低級アルキル基を表し、

$C=Y$ が二重結合の時、酸素原子を表し、

Z は $C=Z$ が単結合の時、 $-NH-$ を表し、

$C=Z$ が二重結合の時、窒素原子を表す)

で表される三環性化合物とその付加塩に優れた AMPA 受容体拮抗作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明化合物の一般式 (1) において、好ましくは X が酸素原子或いは一般式 (4) において、T がメチル基である化合物が挙げられる。更に好ましくは、R が一般式 (2) であり、一般式 (2) において E が一般式 (3) で示される化合物が挙げられる。

これら好ましい化合物としては以下に示す化合物、すなわち、8-ブロモ-7-ニトロ-オキサゾロ [4、5-c] キノリン-2、4 (3H、5H) -ジオン、

8-クロロ-7-ニトロ-オキサゾロ [4、5-c] キノリン-2、4 (3H、5H) -ジオン、

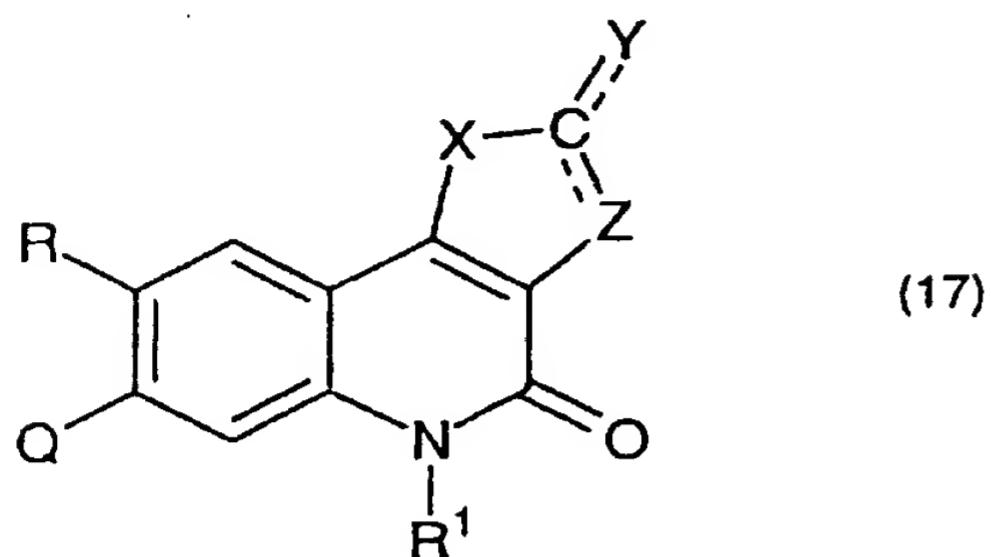
8-((4-ヒドロキシメチル)イミダゾール-1-イル)-7-トリフルオロメチル-オキサゾロ [4、5-c] キノリン-2、4 (3H、5H) -ジオン、

8-(4-(((2-フルオロフェニル)カルバモイルオキシ)メチル)イミダゾール-1-イル)-7-トリフルオロメチル-オキサ

ゾロ [4、5-c] キノリン-2、4 (3H、5H) -ジオン、
8- (4- (((4-カルボキシフェニル)カルバモイルオキシ)メチル)イミダゾール-1-イル) -7-トリフルオロメチル-オキサゾロ [4、5-c] キノリン-2、4 (3H、5H) -ジオン、
8- (4- (((4-ホスホノフェニル)カルバモイルオキシ)メチル)イミダゾール-1-イル) -7-トリフルオロメチル-オキサゾロ [4、5-c] キノリン-2、4 (3H、5H) -ジオン、
8- (4- (((4-ジエトキシホスホリルフェニル)カルバモイルオキシ)メチル)イミダゾール-1-イル) -7-トリフルオロメチル-オキサゾロ [4、5-c] キノリン-2、4 (3H、5H) -ジオン、
8- (4- (((4-ジ (2-プロポキシ)ホスホリルフェニル)カルバモイルオキシ)メチル)イミダゾール-1-イル) -7-トリフルオロメチル-オキサゾロ [4、5-c] キノリン-2、4 (3H、5H) -ジオン、
8- (4- (((2-フルオロフェニル)カルバモイルオキシ)メチル)イミダゾール-1-イル) -7-トリフルオロメチル-オキサゾロ [4、5-c] キノリン-4 (5H) -オン、
8- (4- (((4-カルボキシフェニル)カルバモイルオキシ)メチル)イミダゾール-1-イル) -7-トリフルオロメチル-オキサゾロ [4、5-c] キノリン-4 (5H) -オン、
8-フルオロ-1-メチル-7-ニトロ-1H-イミダゾ [4、5-c] キノリン-4 (5H) -オン、
8- (4- (((2-フルオロフェニル)カルバモイルオキシ)メチル)イミダゾール-1-イル) -1-メチル-7-トリフルオロメチル-イミダゾ [4、5-c] キノリン-4 (5H) -オン、
8- (4- (((4-カルボキシフェニル)カルバモイルオキシ)メチル)イミダゾール-1-イル) -1-メチル-7-トリフルオロメチル-イミダゾ [4、5-c] キノリン-4 (5H) -オン、

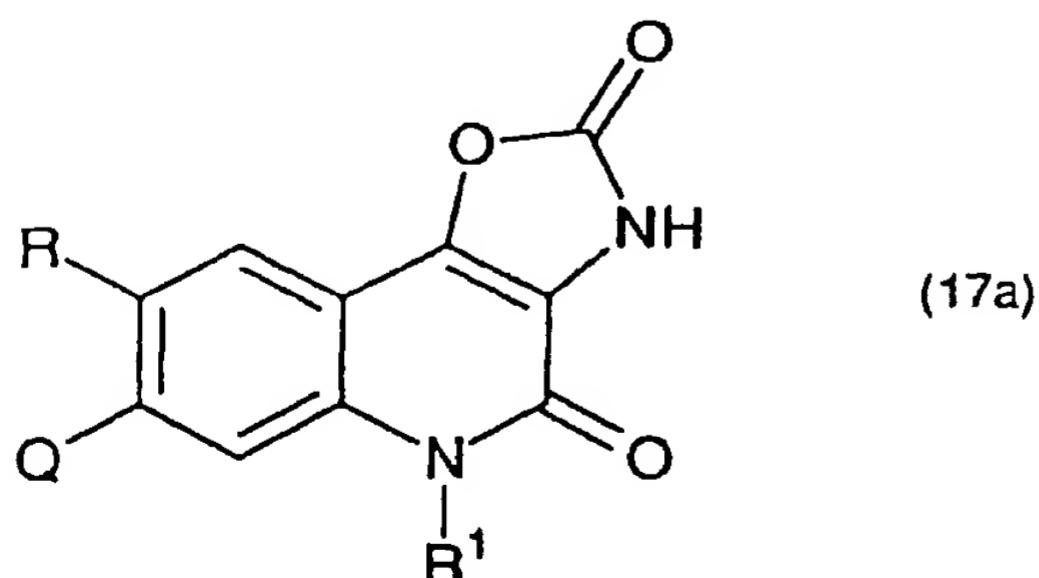
等が挙げることができる。

本発明化合物は、例えば、以下に示す製法により製造される。
一般式（1）で示される化合物は、一般式（17）

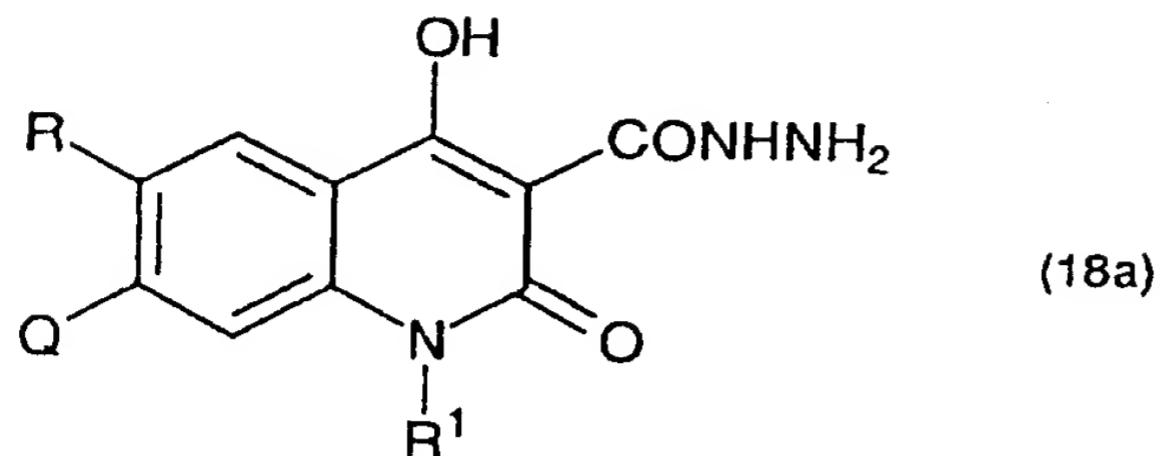


（式中 R、Q、X、Y、Z、C=Y、C=Z は前述のとおりを表し、R¹は置換基を1個以上有してもよいアラルキル基を表す）で示される化合物を無溶媒或いは適当な溶媒、例えばトルエン、アニソール、テトラヒドロフラン、酢酸等中、適当な酸、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸或いはこれらの混合酸等を用いて、0～120℃で2～72時間反応させて合成できる。

また、一般式（17）で示される化合物の内、Xが酸素原子であり、C=Yが二重結合であり、Yが酸素原子であり、C=Zが単結合であり、Zが-NH-である一般式（17a）

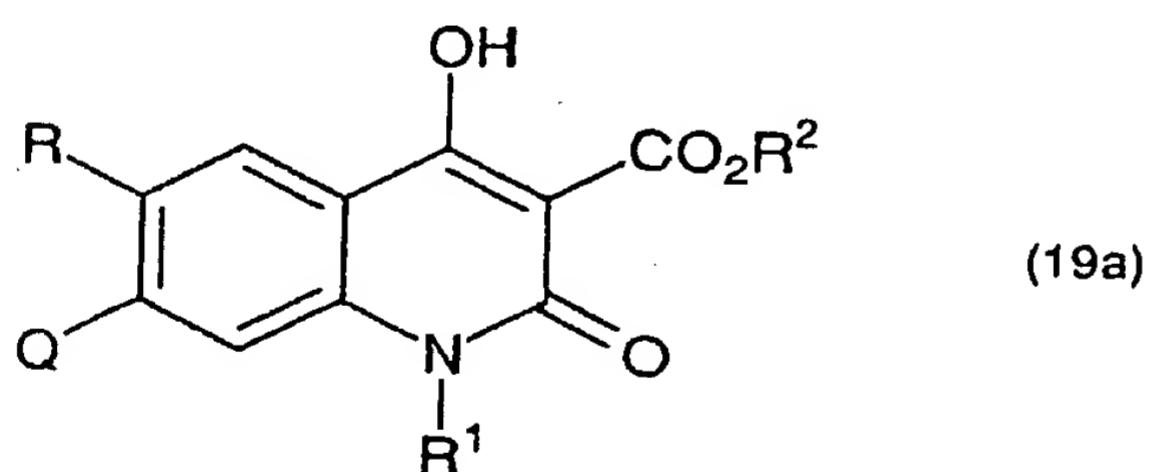


（式中 R、R¹、Q は前述のとおりを表す）は、一般式（18a）



(式中 R、R¹、Q は前述のとおりを表す) で示される化合物を無溶媒或いは適当な溶媒、例えば水、希塩酸、酢酸、エタノール、テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサン、N、N-ジメチルホルムアミド或いはこれらの混液等中、適当な亜硝酸塩、例えば亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム等、又は、適当な亜硝酸エステル、例えば亜硝酸 *t*-ブチル、亜硝酸 *n*-ブチル等を用いて、0～120℃で10分～24時間反応させて合成できる。

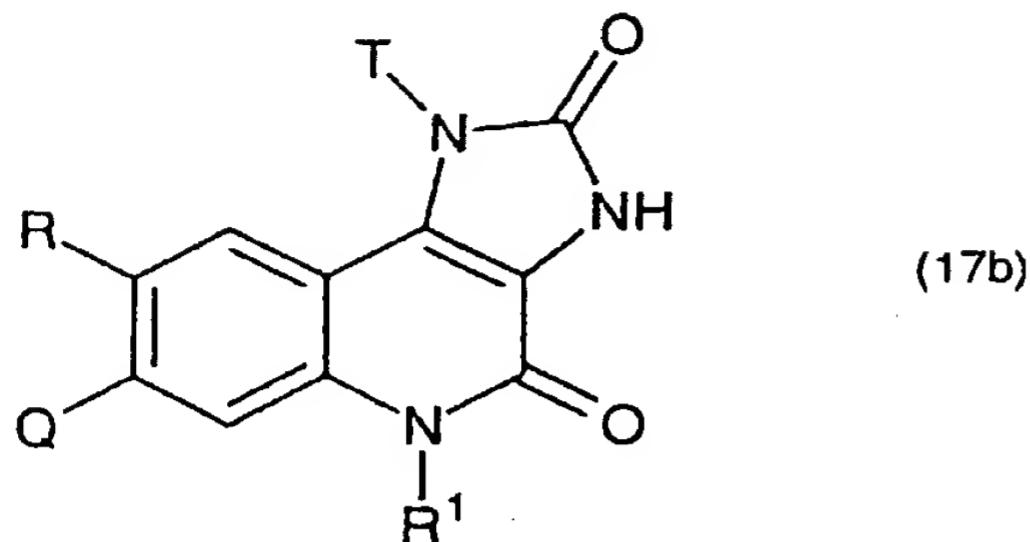
また、一般式 (18a) で示される化合物は、一般式 (19a)



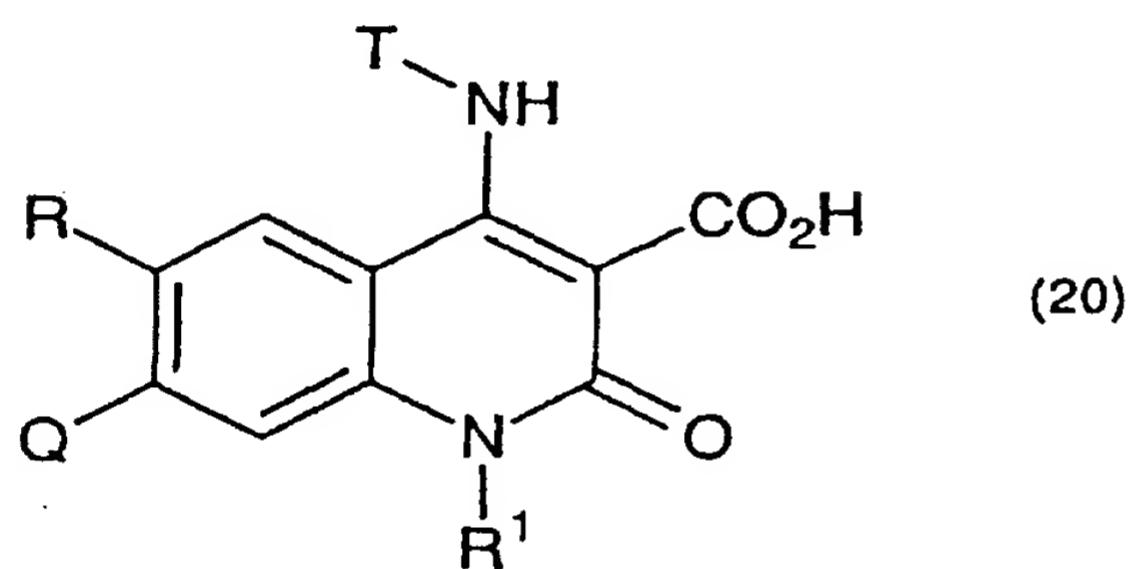
(式中 R、R¹、Q は前述のとおりを表し、R² は低級アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表す) で示される化合物を無溶媒或いは適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド等中、ヒドラジンまたはその塩と0～120℃で1～12時間反応させて合成できる。

また、一般式 (17) で示される化合物の内、X が一般式 (4) であり、C=Y が二重結合であり、Y が酸素原子であり、C=Z が

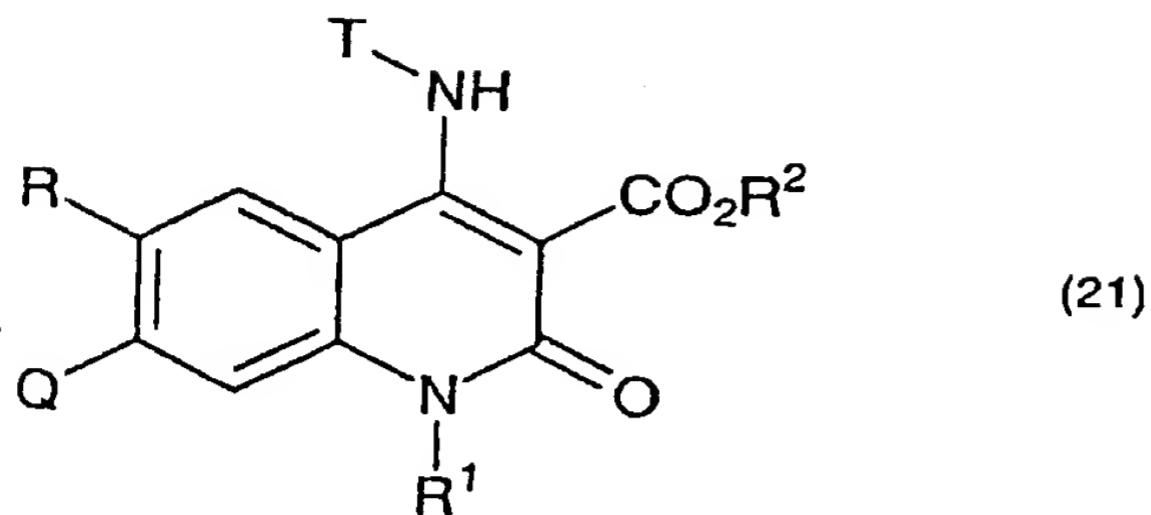
単結合であり、Zが-NH-である一般式(17b)



(式中R、R¹、Q、Tは前述のとおりを表す)は、一般式(20)



(式中R、R¹、Q、Tは前述のとおりを表す)で示される化合物を適当な溶媒、例えばベンゼン、テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサン、N、N-ジメチルホルムアミド等中、適当な有機塩基、例えばトリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、1、8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン或いはこれらの混合物等の存在下、ジフェニルホスホリルアジドを用いて、20~120°Cで1~12時間反応させて合成できる
また、一般式(20)で示される化合物は、一般式(21)



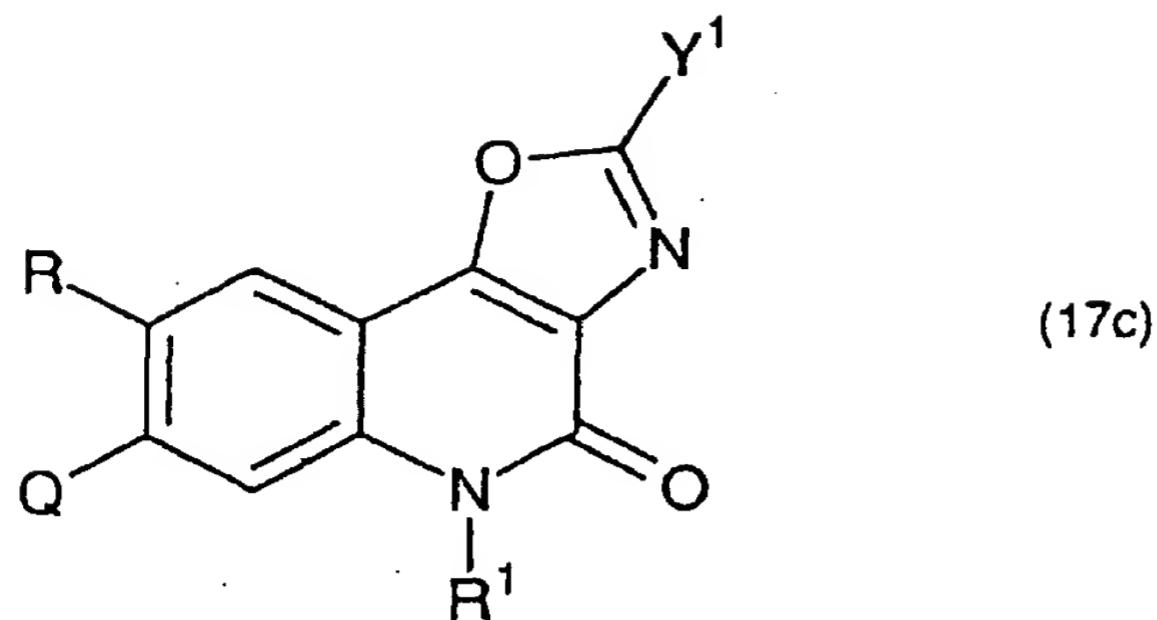
(式中 R、R¹、R²、Q、T は前述のとおりを表す) で示される化合物を適当な溶媒、例えばエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、水或いはこれらの混液等中、適当なアルカリ、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の存在下、0～100°C で 0.5～12 時間加水分解して合成できる。

また、一般式 (21) で示される化合物は、一般式 (19a) で示される化合物を適当な溶媒、例えばベンゼン、クロロホルム、塩化メチレン、1、4-ジオキサン、N、N-ジメチルホルムアミド等中、無塩基或いは適当な有機塩基、例えばトリエチルアミン、ピリジン、1、3-コリジン等の存在下、メタンスルホン酸塩化物或いはメタンスルホン酸無水物と 20～120°C で 1～12 時間反応させたのち、一般式 (22)

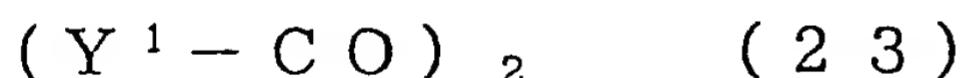
T - NH₂ (22)

(T は前述のとおりを表す) で示されるアミンと反応させて合成できる。

また、一般式 (17) で示される化合物の内、X が酸素原子であり、C=Y が単結合であり、Y が低級アルキル基であり、C=Z が二重結合であり、Z が窒素原子である一般式 (17c)

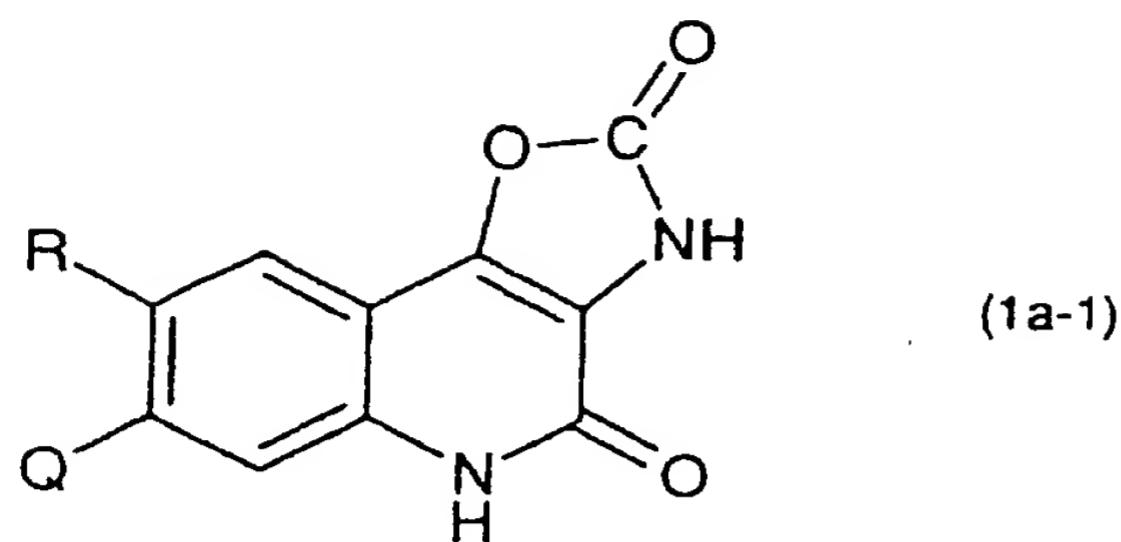


(式中 R、R¹、Q は前述のとおりを表し、Y¹ は低級アルキル基を表す) は、一般式 (17a) で示される化合物を適当な溶媒、例えば水、t-ブタノール、エタノール、メタノール等中、適当な無機或いは有機塩基、例えば炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウム t-ブトキシド、トリエチルアミン等の存在下、20～120°Cで2～10時間反応させたのち、一般式 (23)

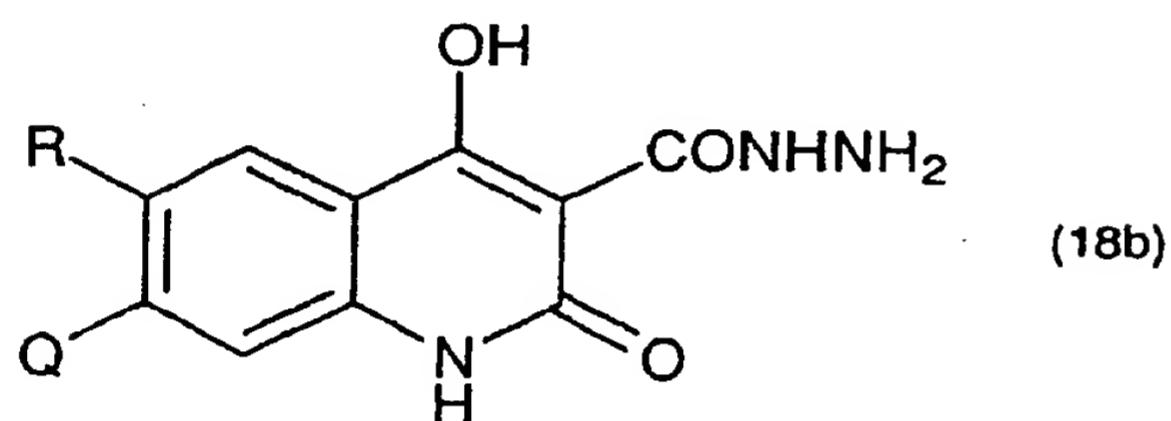


(Y¹ は前述のとおりを表す) で示される酸無水物と20～100°Cで2～48時間反応させて合成できる。

また、一般式 (1) で示される化合物の内、X が酸素原子であり、C=Y が二重結合であり、Y が酸素原子であり、C=Z が単結合であり、Z が-NH- である一般式 (1a-1)

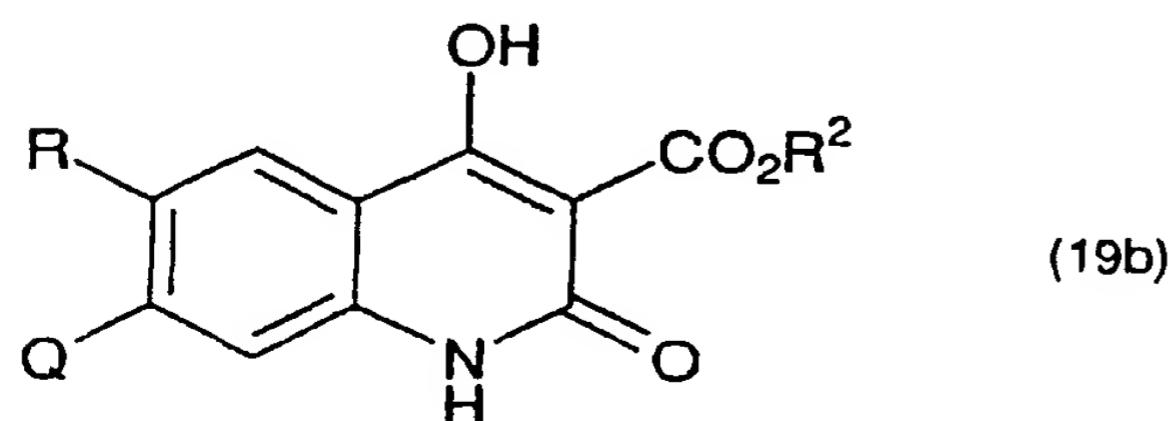


は、一般式 (18b)



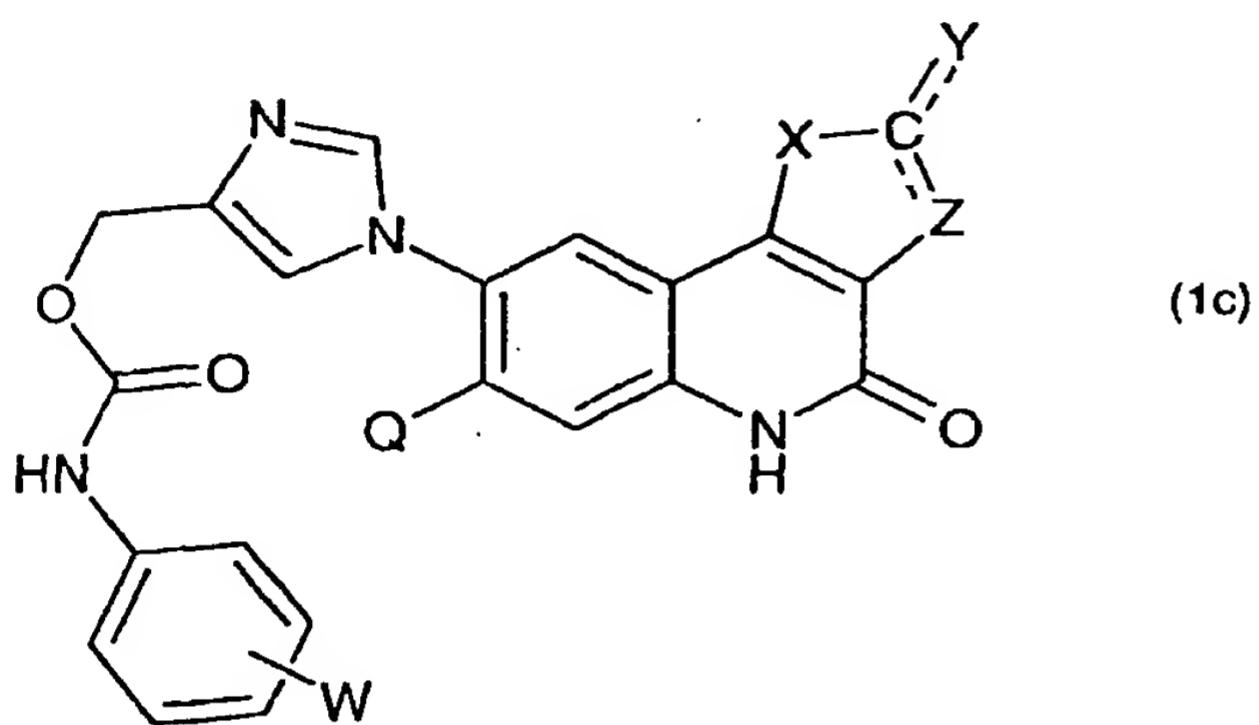
(式中 R、Q は前述のとおりを表す) で示される化合物を適當な溶媒、例えば水、希塩酸、酢酸、エタノール、テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサン、N、N-ジメチルホルムアミド或いはこれらの混液等中、適當な亜硝酸塩、例えば亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム等或いは適當な亜硝酸エステル、例えば亜硝酸 *t*-ブチル、亜硝酸 *n*-ブチル等を用いて、0～120°Cで10分～24時間反応させて合成できる。

また、一般式 (18b) で示される化合物は、一般式 (19b)

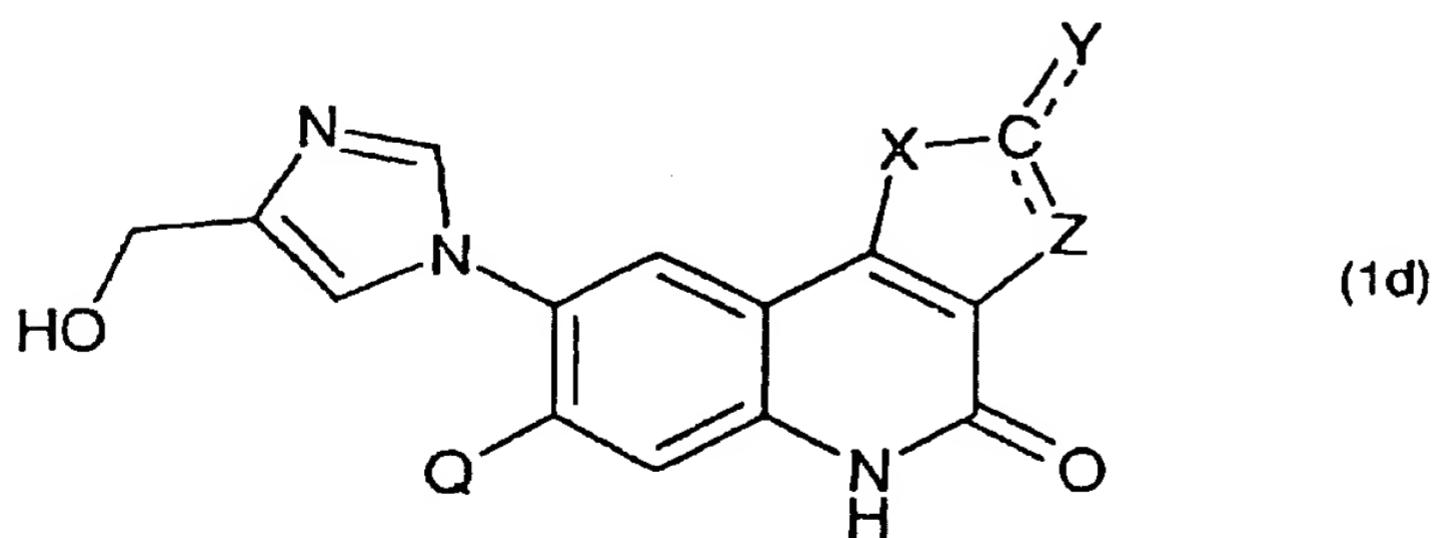


(式中 R、R²、Q は前述のとおりを表す) で示される化合物を無溶媒或いは適当な溶媒、例えば水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド等中、ヒドラジンまたはその塩と 0 ~ 120 °C で 1 ~ 24 時間反応させて合成できる。

また、一般式 (1) で示される化合物の内、R が一般式 (2) であり、一般式 (2) において E が一般式 (3) であり、一般式 (3) において V が酸素原子である一般式 (1c)

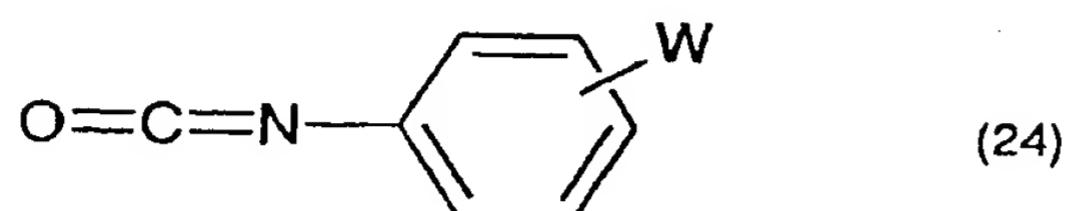


(式中 Q、X、Y、Z、W、C=Y、は前述のとおりを表す) は、一般式 (1d)



(式中 X、Y、Z、C=Y、C=Z は前述のとおりを表す) で示される化合物を適当な溶媒、例えばクロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサン、N、N-ジメチルホルムアミド、N、

N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等中、無塩基或いは適當な有機塩基、例えばトリエチルアミン、ピリジン等の存在下、一般式 (24)

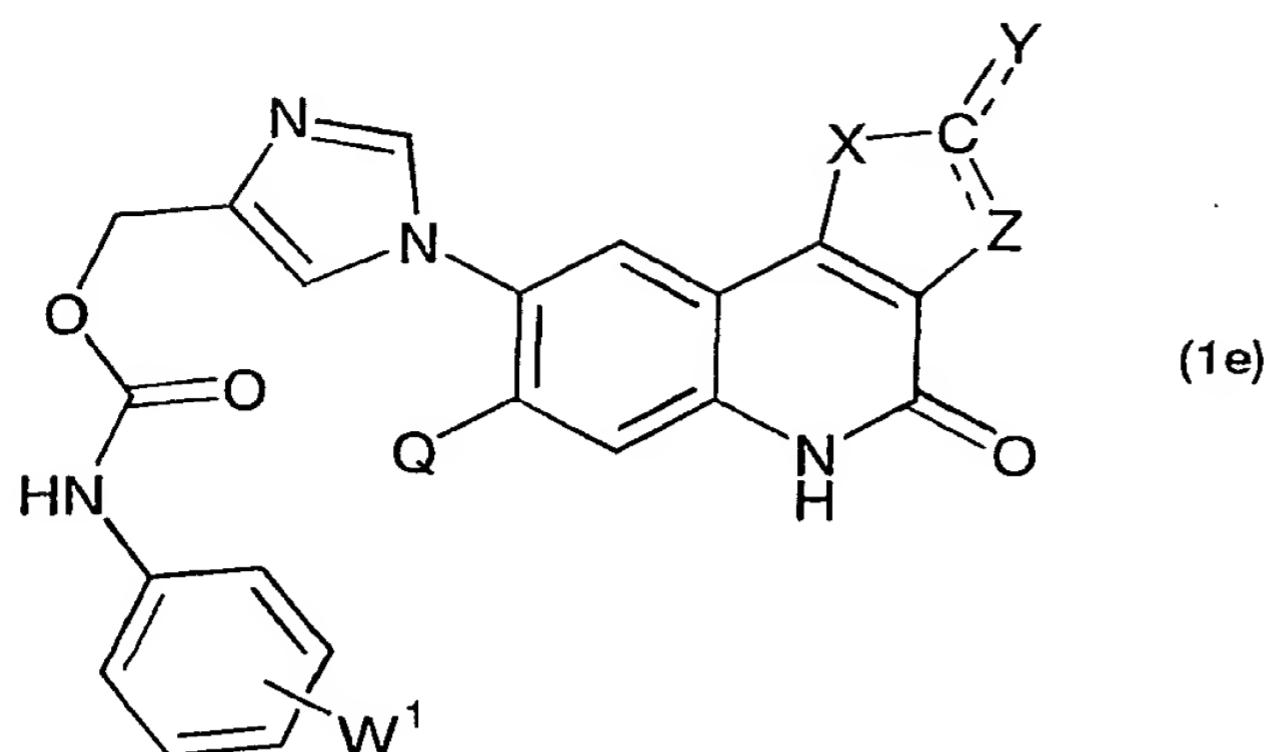


(式中Wは前述のとおりを表す)で示されるイソシアニ酸エステルと20~150°Cで1~15時間反応させて合成できる。
また、一般式 (24) の代わりに一般式 (24a)

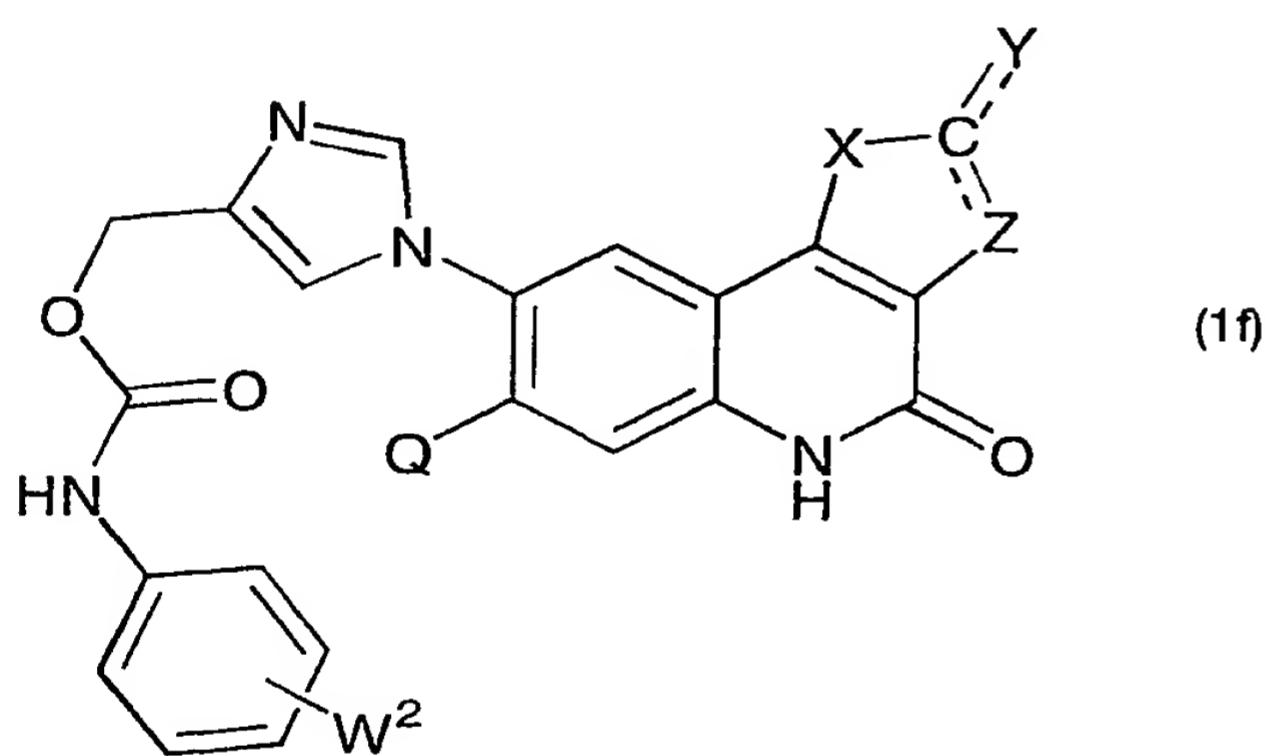


(式中Wは前述のとおりを表し、Dはアミノ基、カルボキシル基、アミド基、低級アルコキカルボニル基、カルボニルアジド基を表す)で示される化合物を既知の方法によりイソシアニ酸エステル或いはカルバミン酸クロリドに変換し、一般式 (24) 同様に反応させても合成できる。

また、一般式 (1c) で示される化合物の内、Wがカルボキシル基、ホスホノ基である一般式 (1e)

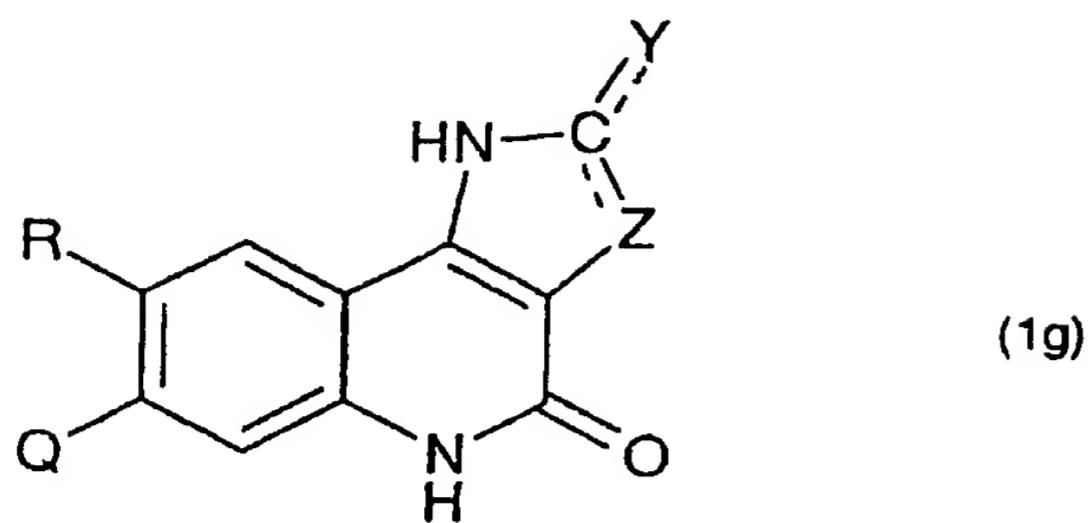


(式中 X、Y、Z、 $C=Y$ 、 $C=Z$ は前述のとおりを表し、 W^1 はカルボキシル基、ホスホノ基を表す) は、一般式 (1f)

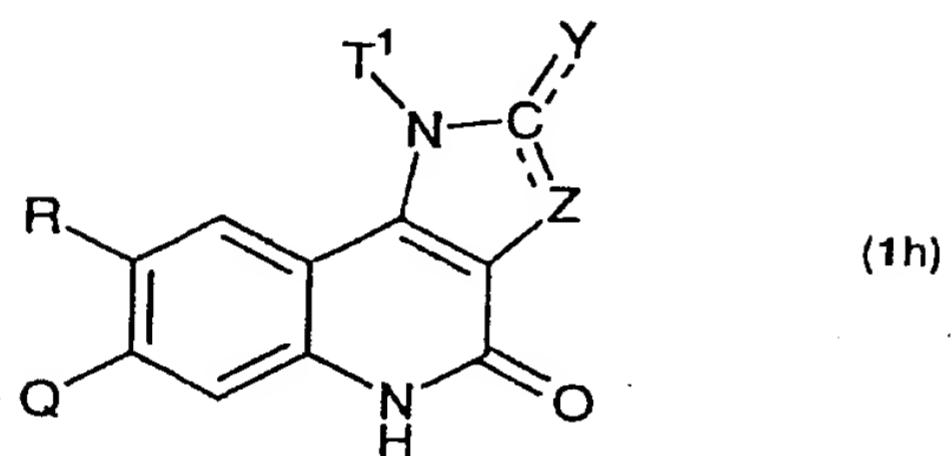


(式中 X、Y、Z、 $C=Y$ 、 $C=Z$ は前述のとおりを表し、 W^2 は低級アルコキシカルボニル基、ジ低級アルコキシホスホリル基を表す) で示される化合物を適当な溶媒、例えば水、エタノール、1、4-ジオキサン等中、適当なアルカリ、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等の存在下、20～100°Cで0.5～10時間加水分解するか、適当な溶媒、例えば水、酢酸、エタノール或いはこれらの混液等中、適当な酸、例えば塩酸、臭化水素酸或いはこれらの混合酸等の存在下、0～120°Cで6～170時間加水分解し合成できる。

また、一般式 (1) で示される化合物の内、X が一般式 (4) であり、一般式 (4) において T が水素原子である一般式 (1g)

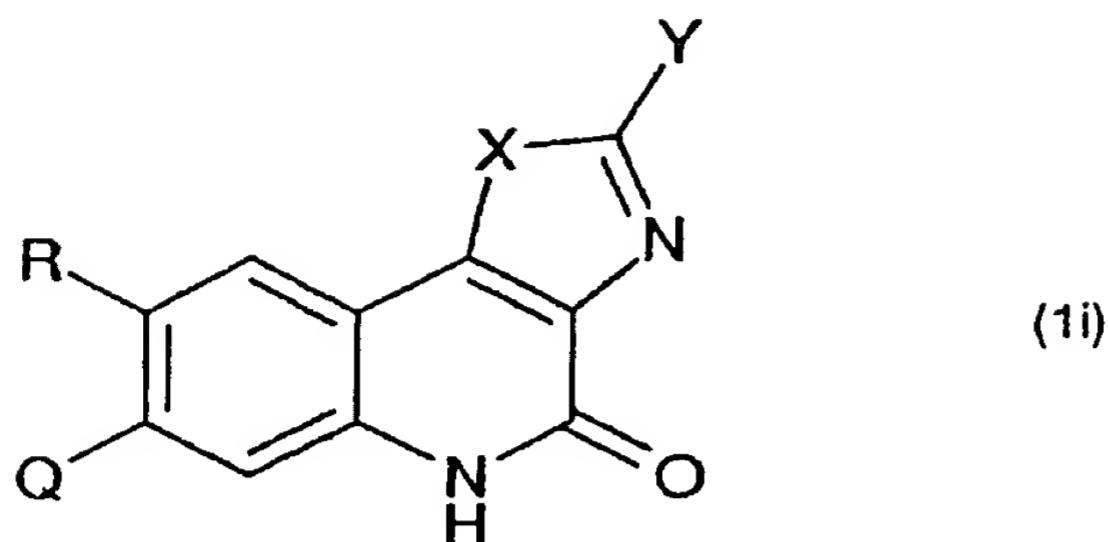


(式中 R、Q、Y、Z、C=Y、C=Z は前述のとおりを表す)
は、一般式 (1 h)

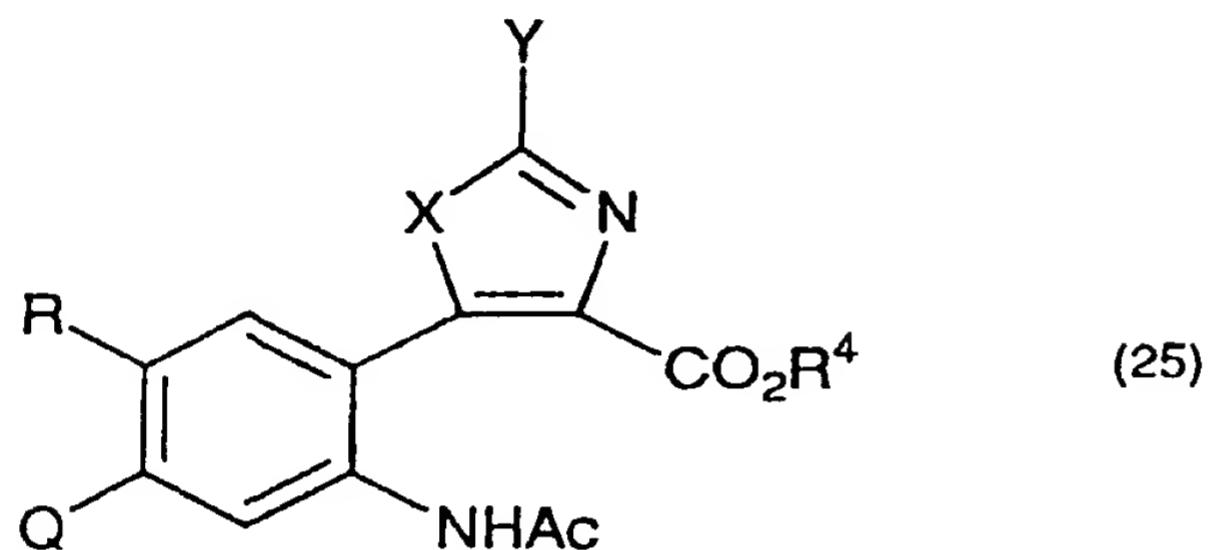


(式中 R、Q、Y、Z、C=Y、C=Z は前述のとおりを表し、
 T^1 は置換基を有してもよいアラルキル基を表す) を無溶媒或いは
適当な溶媒、例えばトルエン、アニソール、テトラヒドロフラン、
酢酸等中、適当な酸、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオ
ロ酢酸或いはこれらの混合酸等の存在下、0 ~ 120 °Cで2 ~ 72
時間反応させて合成できる。

また、一般式 (1) で示される化合物の内、C=Y が単結合であ
り、C=Z が二重結合であり、Zが窒素原子である一般式 (1 i)

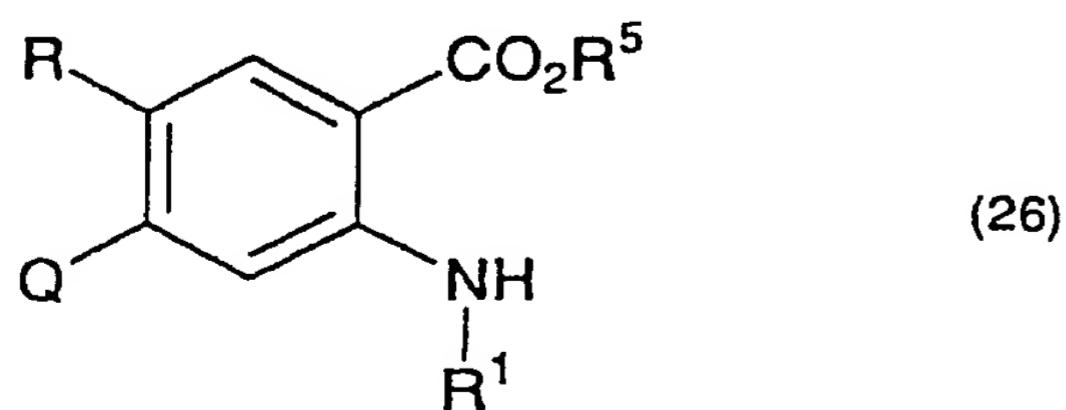


(式中 R、Q、X、Y は前述のとおりを表す) は、一般式 (25)



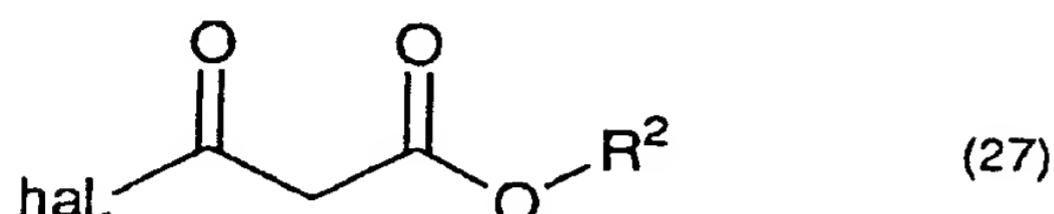
(式中 R、Q、X、Y は前述のとおりを表し、R⁴ は水素原子、低級アルキル基を表す) で示される化合物を無溶媒或いは適当な溶媒、例えば水、酢酸、エタノール、メタノール、テトラヒドロフラン等中、適当な酸、例えば塩酸、硫酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸或いはこれらの混合酸等の存在下、20～100°Cで2～72時間反応させて合成できる。

また、一般式 (19a) で示される化合物は、一般式 (26)

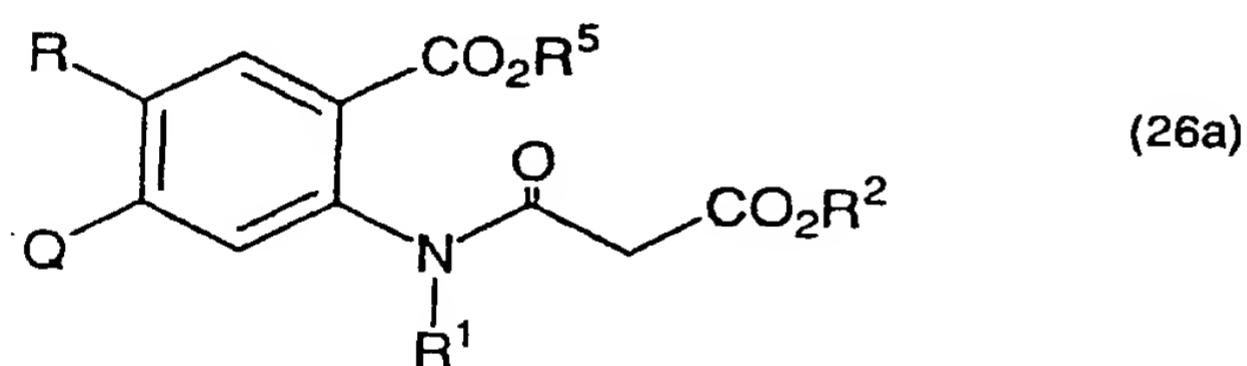


(式中 R、R¹、Q は前述のとおりを表し、R⁵ は低級アルキル基、置換基を有してもよいアラルキル基を表す) で示される化合物を適

当な溶媒、例えばアセトニトリル、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド等中、適当な有機塩基、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン或いはこれらの混合物等の存在下、一般式(27)



(式中R²は前述のとおりを表し、hal.はハロゲン原子を表す)で示される化合物を20~120°Cで0.5~6時間反応させて一般式(26a)

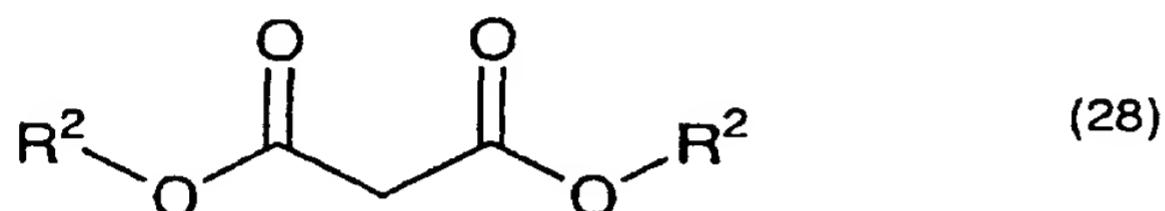


(式中R、R¹、R²、Qは前述のとおりを表す)としたのち、適当な溶媒、例えばエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド等中、適当な無機或いは有機塩基、例えばナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、カリウム*t*-ブロトキシド等の存在下、20~170°Cで2~24時間環化させて合成できる。

また、一般式(26)で示される化合物を適当な溶媒、例えばアセトニトリル、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド等中、適当な有機塩基、例えばN、N-ジイソプロピルエチルアミン、1、8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン或いはこれらの混合物等の存在下、一般式(27)で示される化合物を20~120°Cで0.5~6時間

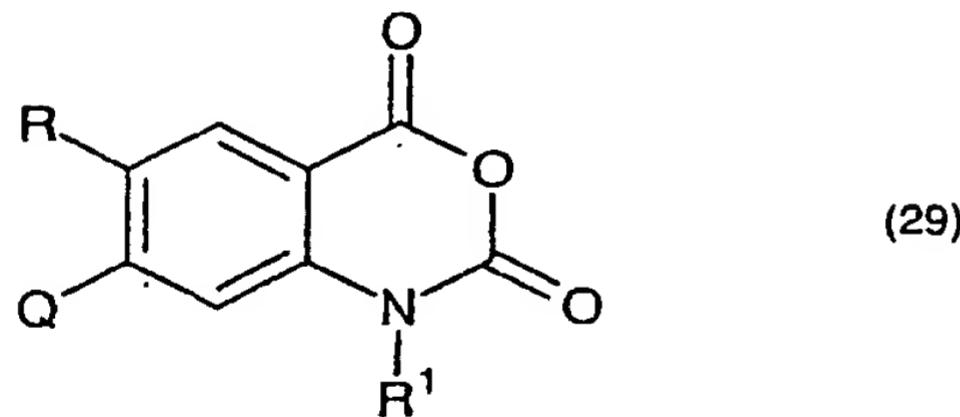
反応させても合成できる。

また、一般式（19a）で示される化合物は、一般式（26）で示される化合物を適当な溶媒、例えばエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド等中、適当な無機或いは有機塩基、例えばナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、カリウム*t*-ブトキシド等の存在下、一般式（28）



（式中R²は前述のとおりを表す）で示されるマロン酸ジアルキルと20～170°Cで2～24時間反応させても合成できる。

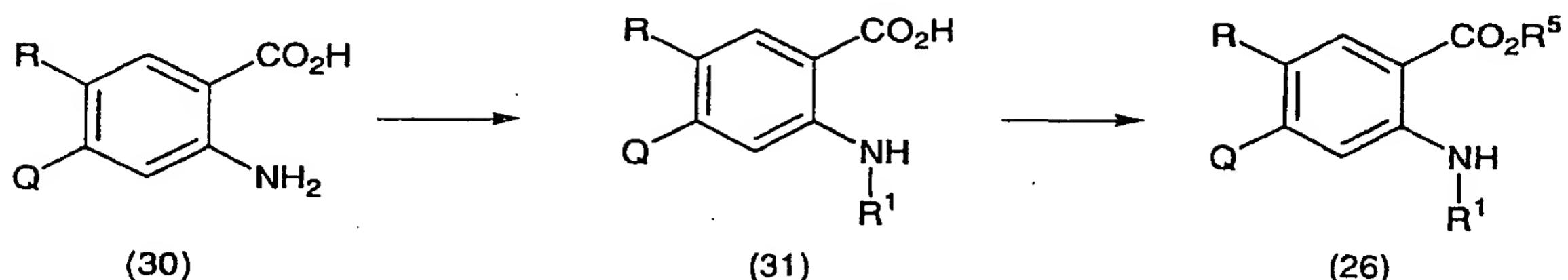
また、一般式（19a）で示される化合物は、一般式（29）



（式中R、R¹、Qは前述のとおりを表す）で示される無水イサト酸を適当な溶媒、例えばエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド等中、適当な無機或いは有機塩基、例えばナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、カリウム*t*-ブトキシド等の存在下、一般式（28）で示されるマロン酸ジアルキルと20～170°Cで2～24時間反応させても合成できる。

また、一般式（26）で示される化合物は下記スキーム1の方法

で合成できる。



スキーム1

(式中 R 、 R^1 、 R^5 、 Q は前述のとおりを表す)

即ち、一般式 (30) で示されるアントラニル酸を適当な溶媒、例えば N 、 N –ジメチルホルムアミド、 N 、 N –ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等中、一般式 (32)

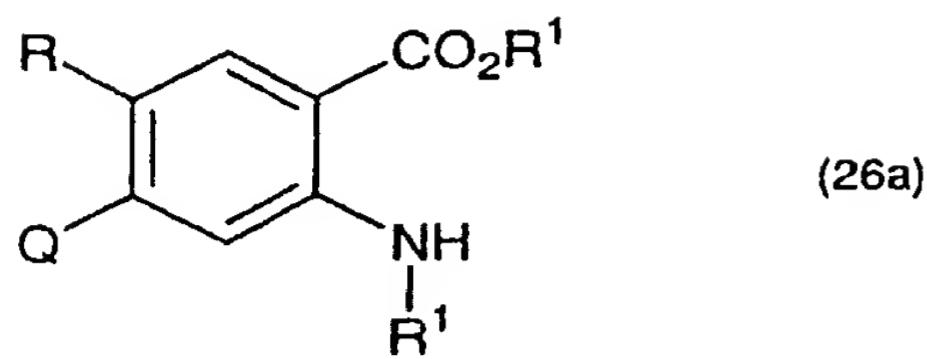
$\text{R}^1 - \text{O} \text{H}$ (32)

(式中 R^1 は前述のとおりを表す) で示されるアルコールと 50 ~ 200 °C で反応させて一般式 (31) とし、これを適当な溶媒、例えばアセトニトリル、テトラヒドロフラン、 N 、 N –ジメチルホルムアミド、 N 、 N –ジメチルアセトアミド等中、適当な無機或いは有機塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミン等の存在下、一般式 (33)

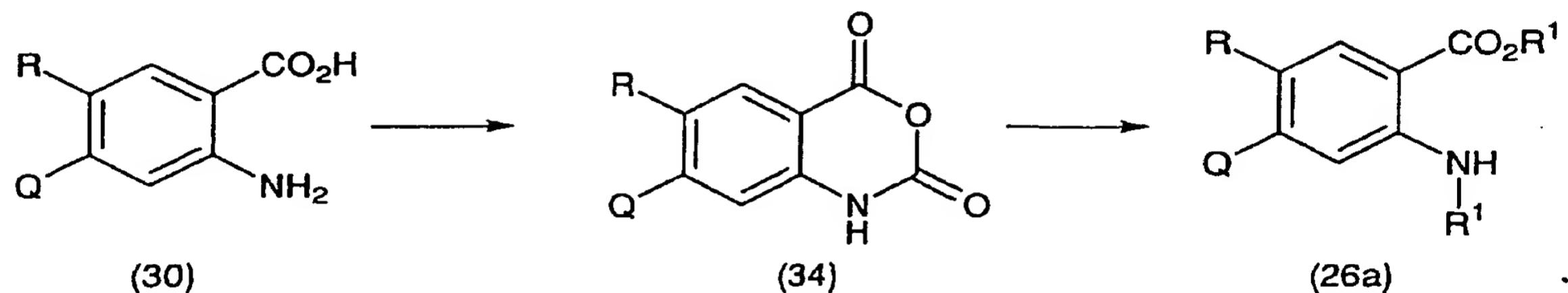
$\text{R}^5 - \text{hal.}$ (33)

(R^5 、 hal. は前述のとおりを表す) で示される化合物と 0 ~ 120 °C で反応させて合成できる。

また、一般式 (26) で示される化合物の内、 R^1 と R^5 が同一である一般式 (26a)



(式中 R^1 は前述のとおりを表す) で示される化合物は、下記スキーム 2 の方法で合成できる。



スキーム2

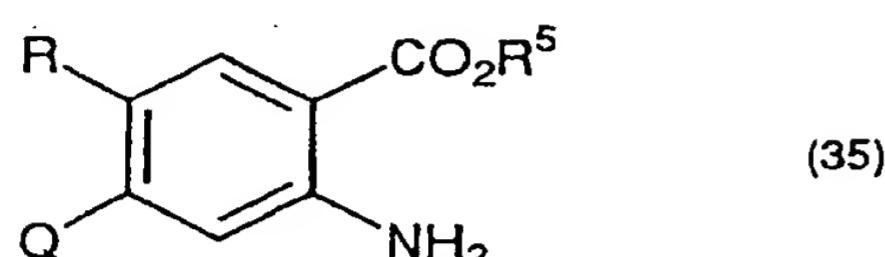
(式中 R 、 R^1 、 Q は前述のとおりを表す)

即ち、一般式（30）で示されるアントラニル酸を無溶媒或いは適當な溶媒、例えばベンゼン、エーテル、ジオキサン、アセトニトリル、N、N-ジメチルホルムアミド等中、適當なカルボニル化剤、例えばホスゲン、ホスゲンダイマー、ホスゲントリマー、炭酸ジエチル、カルボニルジイミダゾール等を用いて、20～150℃で1～12時間反応させて一般式（34）とし、これを適當な溶媒、例えばアセトニトリル、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド等中、適當な無機或いは有機塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、トリエチルアミン等の存在下、一般式（33a）

R⁻¹ - hal. (33a)

(R¹、h a l. は前述のとおりを表す)で示される化合物と0~120°Cで反応させて合成できる。

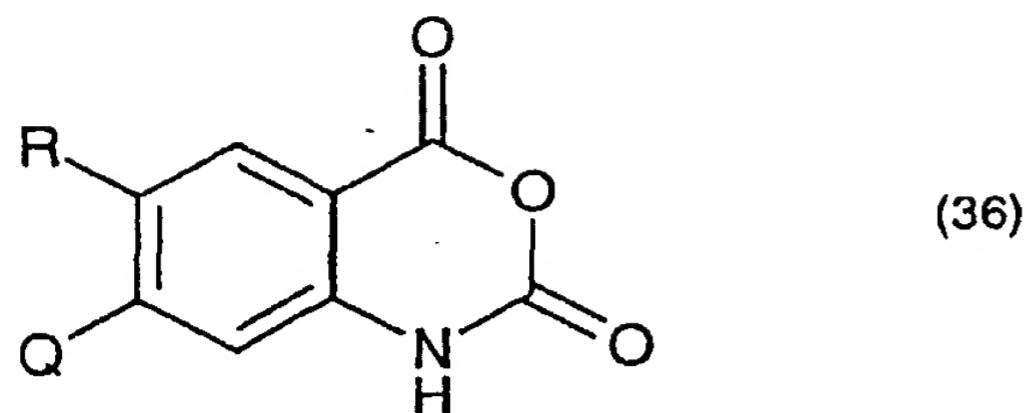
また、一般式(19b)で示される化合物は、一般式(35)



(式中R、R⁵は前述のとおりを表す)で示される化合物を適当な溶媒、例えばアセトニトリル、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等中、適当な有機塩基、例えばトリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン、1、8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン等の存在下、一般式(27)で示される化合物と反応させたのち、適当な溶媒、例えばエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド等中、適当な無機或いは有機塩基、例えばナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、カリウム*t*-ブトキシド等の存在下、20~170°Cで2~24時間反応させて合成できる。

また、一般式(19b)で示される化合物は、一般式(35)で示される化合物を適当な溶媒、例えばエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド等中、適当な無機或いは有機塩基、例えばナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、カリウム*t*-ブトキシド等の存在下、一般式(28)で示されるマロン酸ジアルキルと20~170°Cで2~24時間反応させても合成できる。

また、一般式(19b)で示される化合物は、一般式(36)



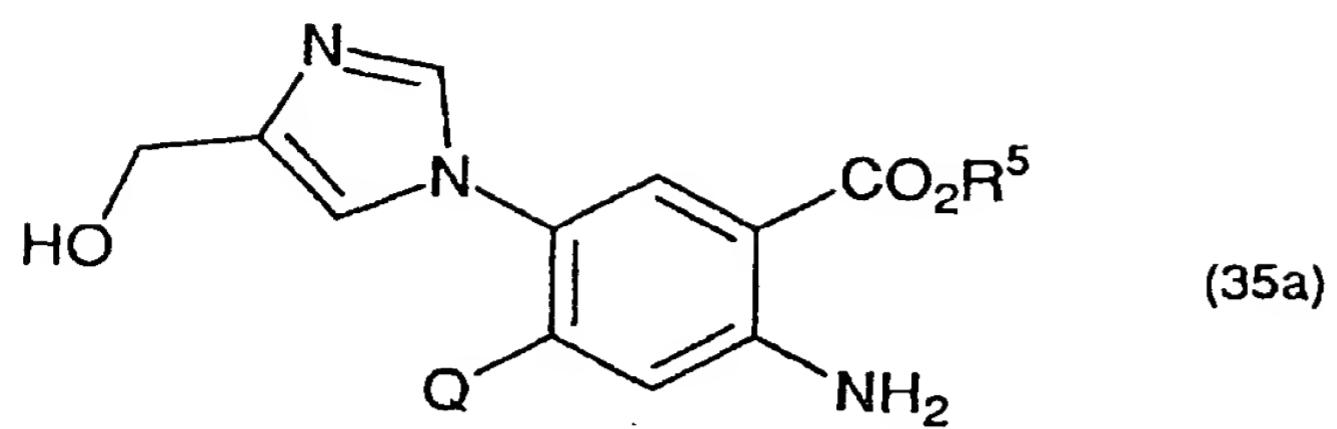
(式中 R、Q は前述のとおりを表す) で示される無水イサト酸を、適當な溶媒、例えばエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド等中、適當な無機或いは有機塩基、例えばナトリウムエトキシド、ナトリウムメトキシド、水素化ナトリウム、カリウム *t*-ブトキシド等の存在下、一般式 (28) で示されるマロン酸ジアルキルと 20 ~ 170°C で 2 ~ 24 時間反応させても合成できる。

また、一般式 (35) で示される化合物は、一般式 (30) で示されるアントラニル酸を公知の方法でエステル化して合成できる。例えば一般式 (30) で示されるアントラニル酸を無溶媒或いは適當な溶媒、例えばベンゼン、テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサン等中、適當な酸、例えば塩酸、硫酸、p-トルエンスルホン酸等の存在下、適當な脱水剤、例えばモレキュラーシーブス 4 A 等を用いて、一般式 (37)

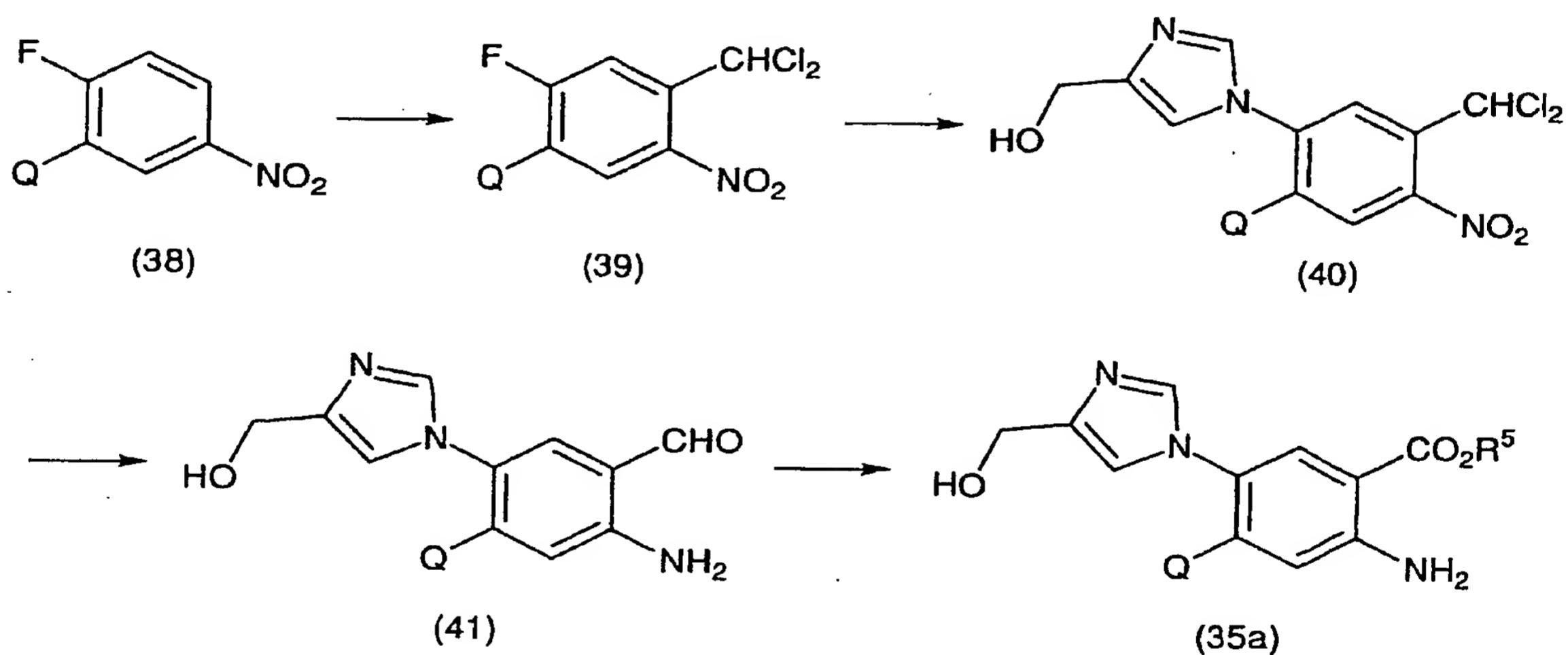


(式中 R⁵ は前述のとおりを表す) で示されるアルコールと 20 ~ 120°C で 2 ~ 48 時間脱水縮合させて合成できる。

また、一般式 (35) で示される化合物の内、R が一般式 (2) であり、一般式 (2) において E が水酸基である一般式 (35a)



(式中 R^5 、 Q は前述のとおりを表す) は、下記スキーム 3 の方法で合成できる。



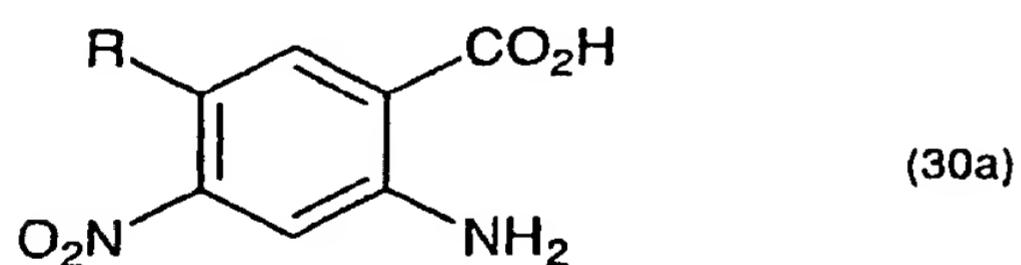
スキーム3

(式中 R^5 、 Q は前述のとおりを表す)

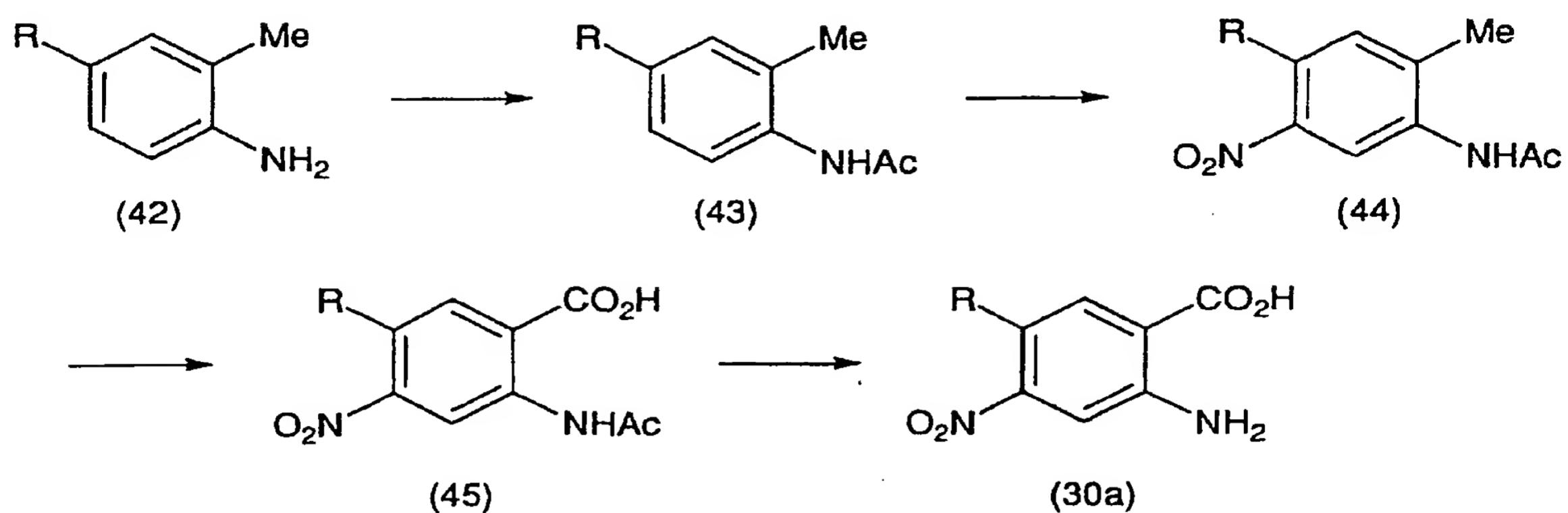
即ち、入手可能或いは合成可能な一般式(38)を適當な溶媒、例えばエーテル、テトラヒドロフラン等中、適當な無機或いは有機塩基、例えばカリウム t -ブトキシド、水素化ナトリウム等の存在下、クロロホルムと $-78\sim25^{\circ}\text{C}$ で1~5時間反応させて一般式(39)とし、これを無溶媒或いは適當な溶媒、例えばテトラヒドロフラン、1、4-ジオキサン、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン等中、無塩基或いは適當な塩基、例え

ば水素化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジン等の存在下、4-(ヒドロキシメチル)イミダゾールと20~160°Cで2~6時間反応させて一般式(40)とする。これを適当な溶媒、例えば水、希塩酸、酢酸、テトラヒドロフラン或いはこれらの混液等中、適当な還元剤、例えば三塩化チタン等を用いて20~80°Cで10分~6時間反応させたのち、適当なアルカリ、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム等でアルカリ性とすることで一般式(41)とし、これを適当な溶媒、例えば塩化メチレン、ベンゼン等中、適当な青酸塩、例えばシアノ化ナトリウム或いはシアノ化カリウム等の存在下、適当な酸化剤、例えば二酸化マンガン等を用いて、一般式(37)で示されるアルコールと0~80°Cで0.5~8時間反応させて合成できる。

また、一般式(30)で示される化合物の内、Qがニトロ基である一般式(30a)



(式中Rは前述のとおりを表す)は、下記スキーム4の方法で合成できる。

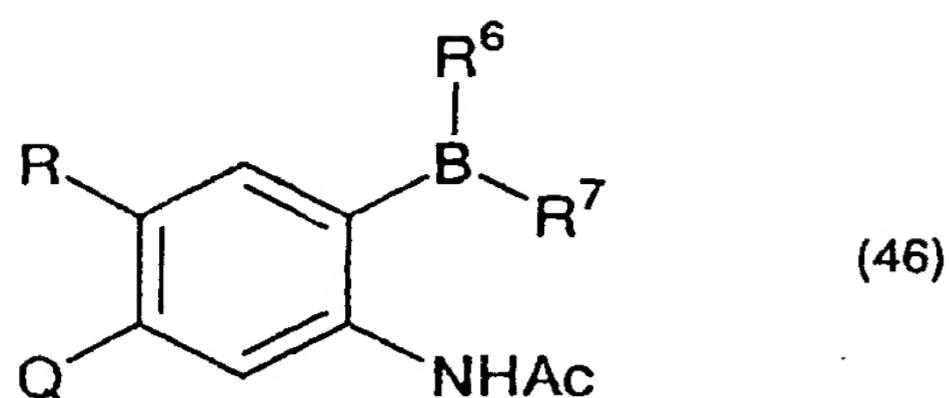


スキーム4

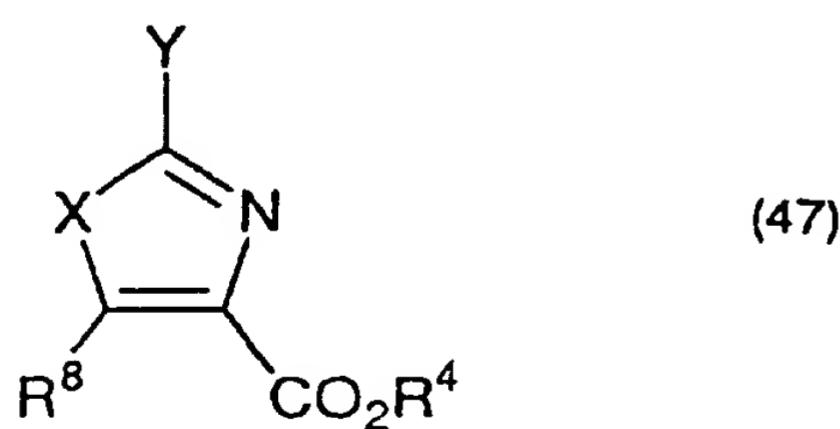
(式中 R は前述のとおりを表す)

即ち、入手可能或いは合成可能な一般式 (42) を無溶媒或いは適當な溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等中、無塩基或いは適當な塩基、例えばピリジン、トリエチルアミン等の存在下、無水酢酸或いは塩化アセチルを用いて、10～120°Cで1～24時間アセチル化して一般式 (43) とし、これを適當な溶媒、例えばニトロメタン、酢酸、硫酸等中、適當なニトロ化剤、例えば濃硝酸、発煙硝酸、硝酸カリウム、硝酸アセチル等を用いて、-10～80°Cで0.5～2時間反応させて一般式 (44) とする。これを適當な溶媒、例えば水、アセトン、塩化メチレン、ベンゼン或いはこれらの混液等中、適當な酸化剤、例えば過マンガン酸カリウム、過ヨウ素酸等を用いて、0～100°Cで1～15時間反応させて一般式 (45) とし、これを適當な溶媒、例えば水、エタノール、メタノール或いはこれらの混液等中、適當な塩基、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の存在下、20～100°Cで1～10時間加水分解するか、適當な溶媒、例えば水、エタノール、メタノール或いはこれらの混液等中、適當な酸、例えば塩酸、臭化水素酸或いはこれらの混合酸等の存在下、20～100°Cで1～10時間加水分解し合成できる。

また、一般式(25)で示される化合物は、一般式(46)

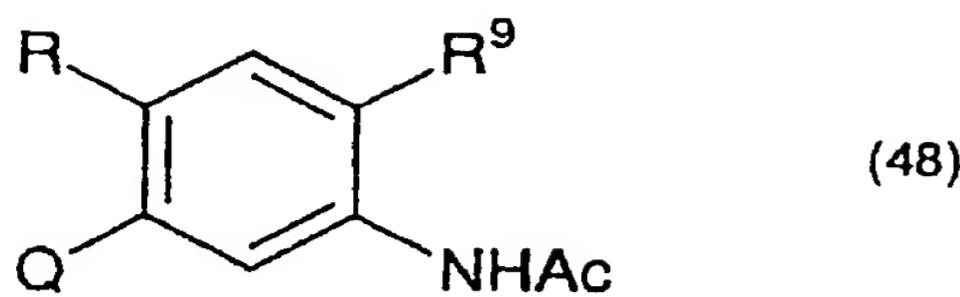


(式中R、Qは前述のとおりを表し、R⁶、R⁷は同一又は異なっていてもよく低級アルキル基、低級アルコキシル基、またはR⁶BR⁷で環を形成してもよいを表す)で示される化合物を適当な溶媒、例えばクロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサン、N、N-ジメチルホルムアミド等中、適当なパラジウム触媒、例えばテトラキストリフェニルfosfinパラジウム(0)、ジフェニルfosfinオフェニルセンジクロロパラジウム(II)等と適当な無機或いは有機塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン等の存在下、一般式(47)

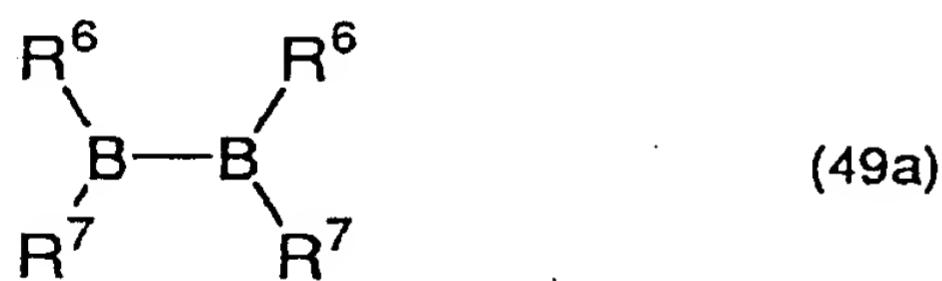


(式中R⁴、X、Yは前述のとおりを表し、R⁸は臭素原子、ヨウ素原子を表す)で示される化合物と20~140°Cで1~24時間反応させて合成できる。

また、一般式(46)で示される化合物は、一般式(48)



(式中 R、Q は前述のとおりを表し、R⁹ は臭素原子、ヨウ素原子を表す) で示される化合物を適当な溶媒、例えばクロロホルム、塩化メチレン、酢酸エチル、アセトニトリル、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、1、4-ジオキサン、N、N-ジメチルホルムアミド等中、適当なパラジウム触媒、例えばテトラキストリフェニルfosfinパラジウム(0)、ジフェニルfosfinオフェンセンジクロロパラジウム(II)等と適当な無機或いは有機塩基、例えば炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、酢酸カリウム、トリエチルアミン、N、N-ジイソプロピルエチルアミン等の存在下、一般式(49a)



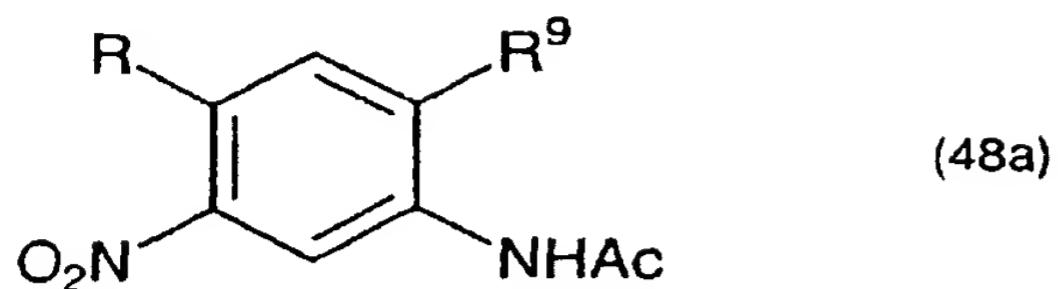
(式中 R⁶、R⁷ は前述のとおりを表す) 或いは一般式(49b)、



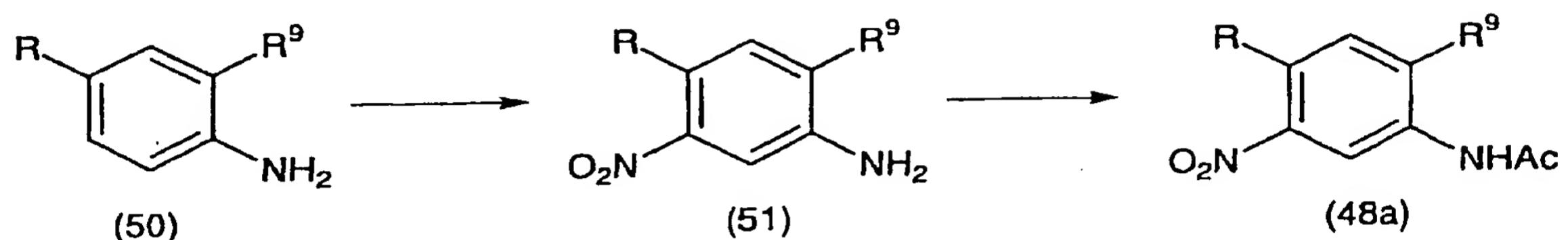
(式中 R⁶、R⁷ は前述のとおりを表す) で示される有機ホウ素化合物と 20 ~ 140 °C で 1 ~ 24 時間反応させて合成できる。

また、一般式(48)で示される化合物の内、Q がニトロ基であ

る一般式 (48a)



(式中 R、R' は前述のとおりを表す) で示される化合物は、下記スキーム 5 の方法で合成できる。

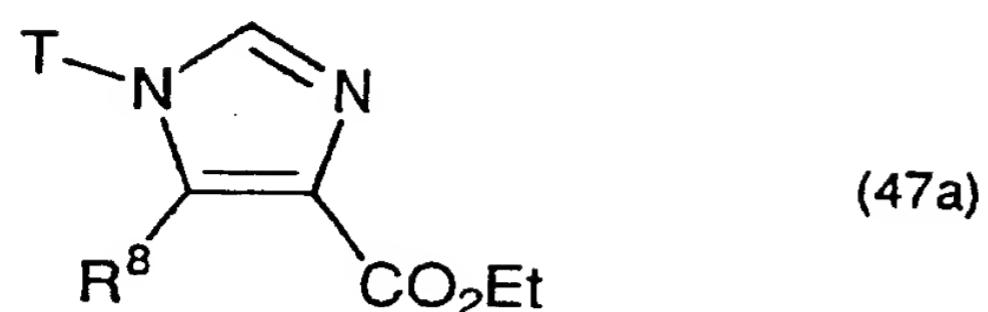


スキーム5

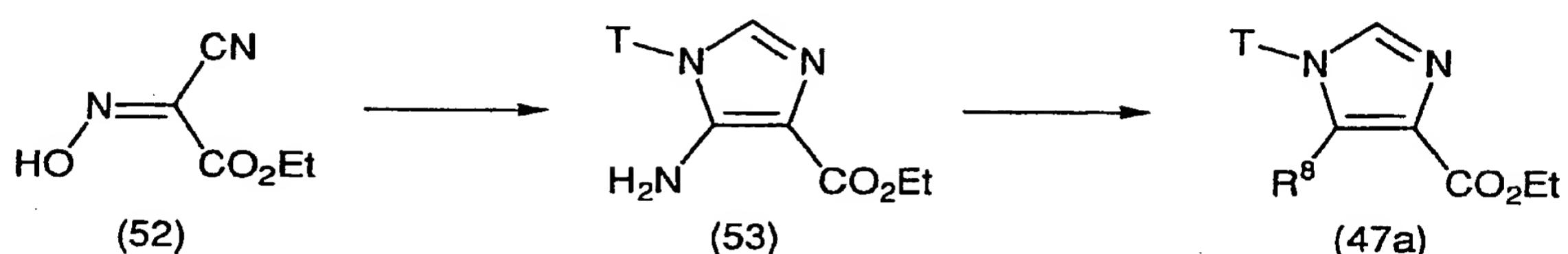
(式中 R、R' は前述のとおりを表す)

即ち、入手可能或いは合成可能な一般式 (50) を適当な溶媒、例えばニトロメタン、酢酸、硫酸等中、適当なニトロ化剤、例えば濃硝酸、発煙硝酸、硝酸カリウム、硝酸アセチル等を用いて、-10～80°Cで0.5～2時間反応させて一般式 (51) とし、これを無溶媒或いは適当な溶媒、例えば塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等中、無塩基或いは適当な塩基、例えばピリジン、トリエチルアミン等の存在下、無水酢酸或いは塩化アセチルを用いて、-10～80°Cで0.5～6時間アセチル化して合成できる。

また、一般式 (47) で示される化合物の内、R³ がエチル基であり、Y が水素原子であり、X が一般式 (4) である一般式 (47a)



(式中 R⁸、T は前述のとおりを表す) で示される化合物は、下記スキーム 6 の方法で合成できる。



スキーム6

(式中 R^8 、 T は前述のとおりを表す)

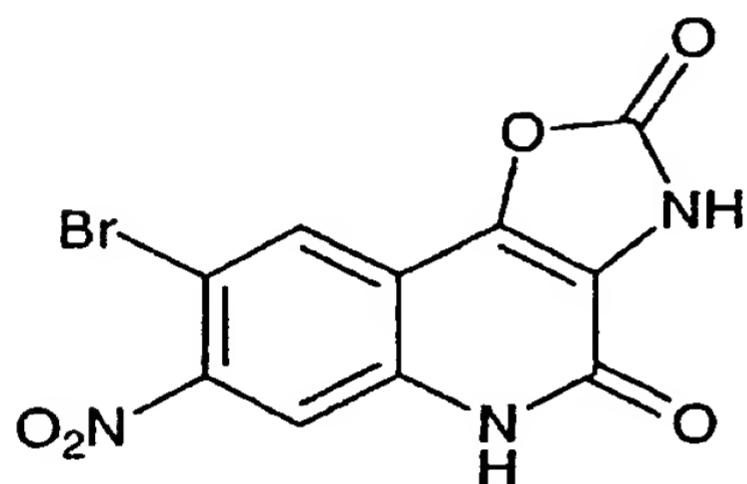
即ち、入手可能或いは合成可能なエチルシアノグリオキシレート-2-オキシム(52)を適當な溶媒、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン等中、適當なパラジウム触媒、例えばパラジウム炭素等の存在下、常圧或いは加圧の水素雰囲気下、20～60°Cで1～6時間反応させたのち、これを適當な溶媒、例えばアセトニトリル、テトラヒドロフラン等中、適當なオルト蟻酸トリアルキル、例えばオルト蟻酸トリエチル等と20～100°Cで0.5～4時間反応させる。これを適當な溶媒、例えばアセトニトリル、テトラヒドロフラン等中、一般式(22)で示されるアミンと20～100°Cで0.5～4時間反応させて一般式(53)とする。これを適當な溶媒、例えば水、希塩酸、酢酸或いはこれらの混液等中、適當な亜硝酸塩、例えば亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム等と適當なハロゲン化金属、例えば臭化第一銅、ヨウ化カリウム等を用い

て、0～80°Cで0.5～2時間反応させて合成できる。

発明を実施するための最良の形態
本発明化合物の実施例を記載し、本発明をさらに詳細に説明する。

(実施例1)

8-ブロモ-7-ニトロオキサゾロ[4,5-c]キノリン-2、4(3H、5H)-ジオン



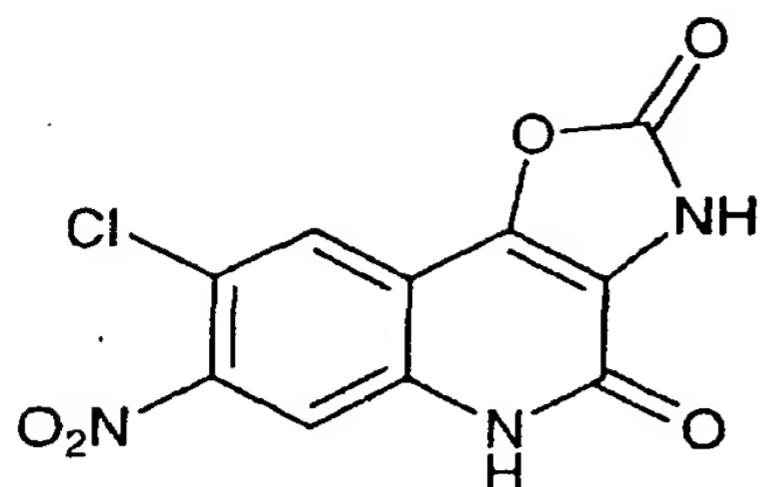
8-ブロモ-5-(2,4-ジメトキシフェニル)メチル-7-ニトロオキサゾロ[4,5-c]キノリン-2、4(3H、5H)-ジオン(参考例4)(12.0mg、0.0252mmol)のアニソール(0.5ml)溶液にトリフルオロ酢酸(0.5ml)を加え、80°Cにて2時間攪拌した。冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルにて洗浄後、乾燥することにより、黄色粉末の表題化合物を4.90mg得た。収率60%。

M p. : 287-289°C.

H R F A B - M S : 324.9327 (-0.7mmu).

(実施例2)

8-クロロ-7-ニトロオキサゾロ[4,5-c]キノリン-2、4(3H、5H)-ジオン



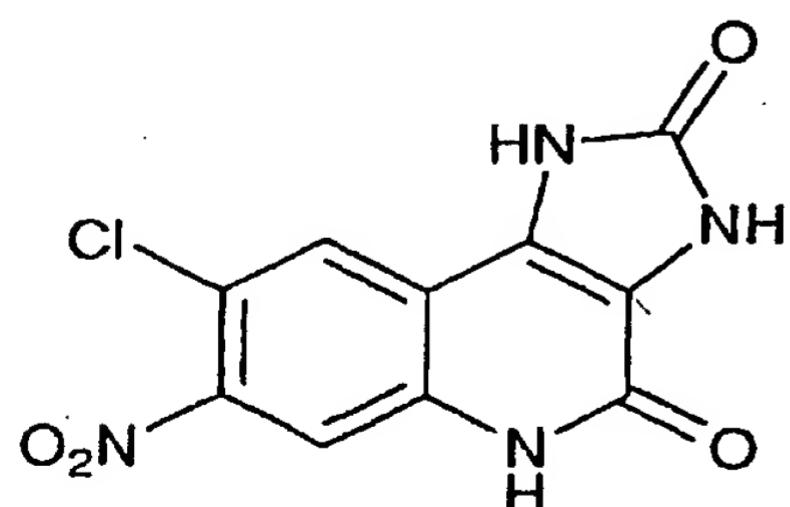
8-クロロ-5-(2、4-ジメトキシフェニル)メチル-7-ニトロオキサゾロ[4、5-c]キノリン-2、4(3H、5H)-ジオン(参考例7)(80.0mg、0.185mmol)を用い、実施例1と同様の方法により、淡褐色粉末の表題化合物を29.0mg得た。収率56%。

M p. : > 300 °C.

H R F A B - M S : 279.9764 (+0.3mmu).

(実施例3)

8-クロロ-7-ニトロ-1H-イミダゾ[4、5-c]キノリン-2、4(3H、5H)-ジオン



8-クロロ-5-(2、4-ジメトキシフェニル)メチル-7-ニトロ-1H-イミダゾ[4、5-c]キノリン-2、4(3H、5H)-ジオン(参考例10)(12.0mg、0.0279mmol)を用い、実施例1と同様の方法により、淡褐色粉末の表題化合

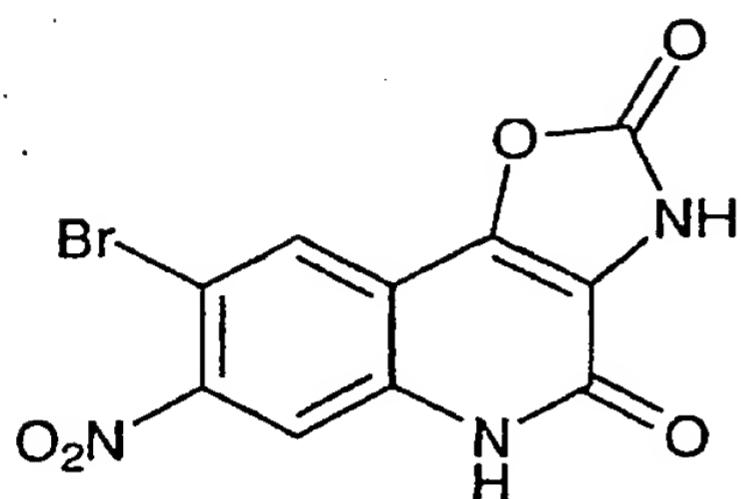
物を 2.90 mg 得た。収率 37%。

M p. : > 300 °C.

H R F A B - M S : 278.9927 (+0.3 mmu).

(実施例 4)

8-ブロモ-7-ニトロオキサゾロ[4,5-c]キノリン-2、4(3H、5H)-ジオン



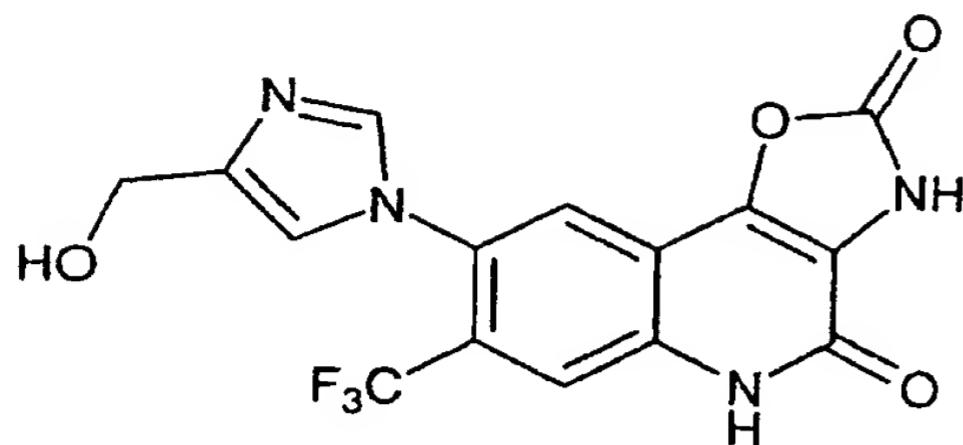
6-ブロモ-1、2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-7-ニトロ-2-オキソキノリン-3-カルボン酸ヒドラジド(参考例3)(180 mg、0.474 mmol)の酢酸(5 ml)、N、N-ジメチルホルムアミド(5 ml)および1、4-ジオキサン(3 ml)懸濁液に、10°Cにて亜硝酸ナトリウム(55.8 mg、0.809 mmol)の水(2 ml)溶液を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を水洗後、乾燥することにより、黄色粉末の表題化合物を 155 mg 得た。収率定量的。

M p. : > 300 °C.

H R F A B - M S : 324.9327 (-0.7 mmu).

(実施例 5)

8-[4-(ヒドロキシメチル)イミダゾール-1-イル]-7-トリフルオロメチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-2、4(3H、5H)-ジオン



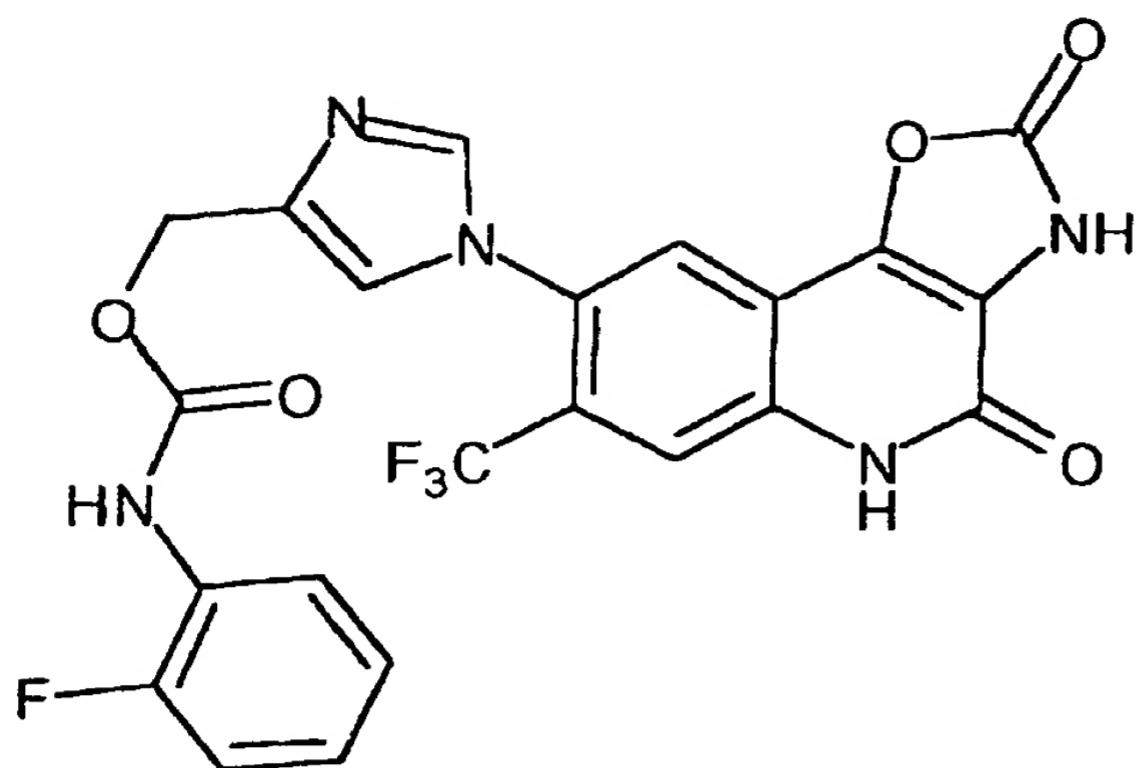
1、2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-(ヒドロキシメチル)イミダゾール-1-イル]-2-オキソ-7-トリフルオロメチルキノリン-3-カルボン酸ヒドラジド(参考例25)(1.64g、4.28mmol)の酢酸(45ml)溶液に、10°Cにて水(9ml)、亜硝酸ナトリウム(399mg、5.78mmol)の水(9ml)溶液を順次加え、4時間攪拌した。一夜静置後、反応液を減圧濃縮し、残渣を水洗後、乾燥することにより、淡褐色粉末の表題化合物を1.74gを得た。収率定量的。

M p. : > 300 °C.

H R F A B ⁺ M S : 3 6 7 . 0 6 6 1 (+ 0 . 7 m m u).

(实施例 6)

8-[4-[(2-フルオロフェニル)カルバモイルオキシ]メチル]イミダゾール-1-イル]-7-トリフルオロメチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-2,4(3H,5H)-ジオン



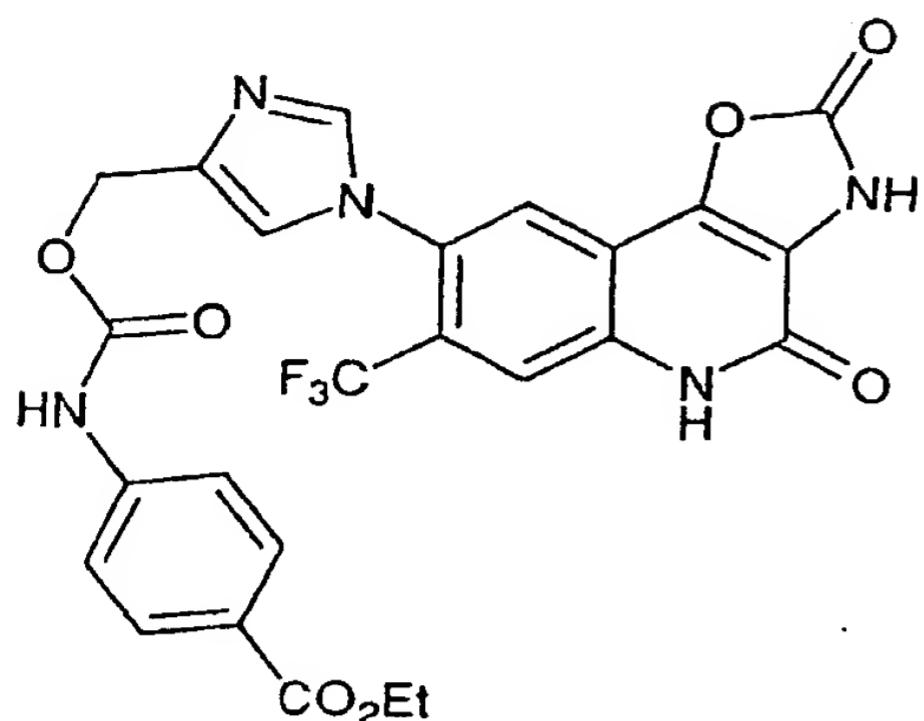
実施例5の化合物（100mg、1.27mmol）のテトラヒドロフラン（5ml）懸濁液に2-フルオロフェニルイソシアネート（56.2mg、0.410mmol）を加え、48時間加熱還流した。冷後、析出晶を濾取し、テトラヒドロフラン、酢酸エチルで順次洗浄後、乾燥した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=4:1~10:0→酢酸エチル：メタノール=30:1）に付し、白色粉末の表題化合物を40.0mg得た。収率29%。

M p . : > 3 0 0 °C .

H R F A B⁻ M S : 5 0 2 . 0 8 0 4 (+ 3 . 0 m m u).

(实施例 7)

8 - [4 - [[(4 - エトキシカルボニルフェニル) カルバモイル
オキシ]メチル]イミダゾール-1-イル] - 7 - トリフルオロメチ
ルオキサゾロ [4, 5 - c] キノリン-2, 4 (3H, 5H) - ジ
オン



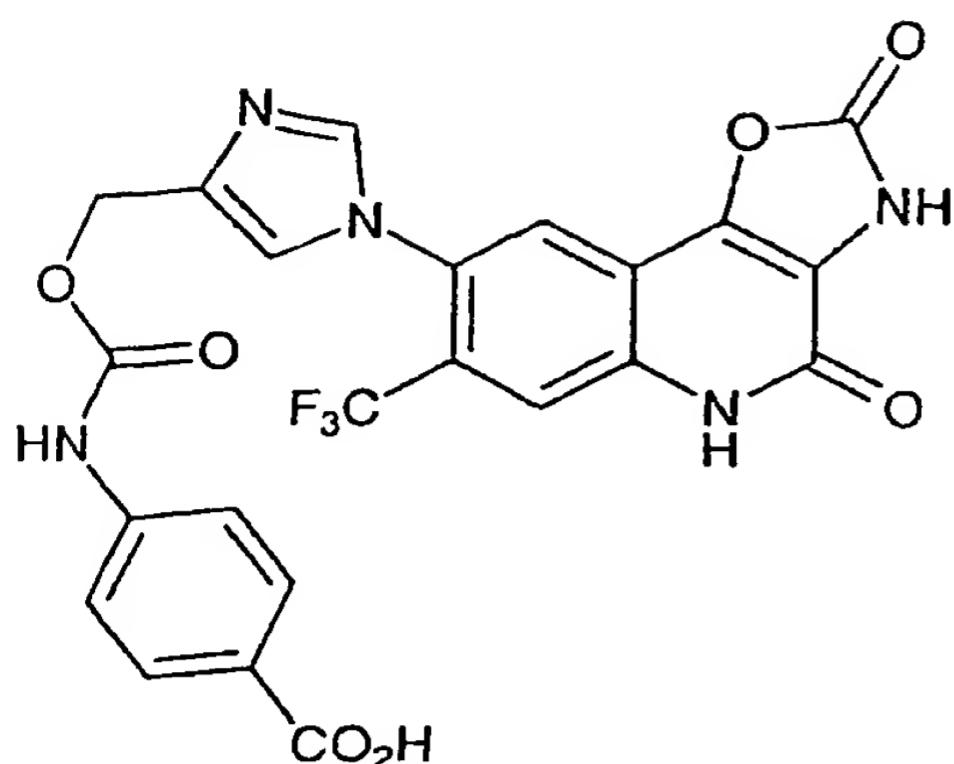
実施例 5 の化合物 (200 mg, 0.546 mmol) の N、N-ジメチルホルムアミド (4 ml) 溶液に 4-イソシアネート安息香酸エチル (208 mg, 1.09 mmol) およびトリエチルアミン (55.2 mg, 0.546 mmol) を加え、80 °C にて 2 時間攪拌した。冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン = 5:1 ~ 10:0 → 酢酸エチル:エタノール = 20:1) に付し、白色粉末の表題化合物を 61.0 mg 得た。収率 16%。

M p. : > 300 °C.

H R F A B - M S : 5 5 6 . 1 0 7 8 (- 0 . 2 m m u).

(実施例 8)

8 - [4 - [[(4 - カルボキシフェニル) カルバモイルオキシ]
 メチル] イミダゾール - 1 - イル] - 7 - トリフルオロメチルオキサ
 ゾロ [4, 5 - c] キノリン - 2, 4 (3 H, 5 H) - ジオン



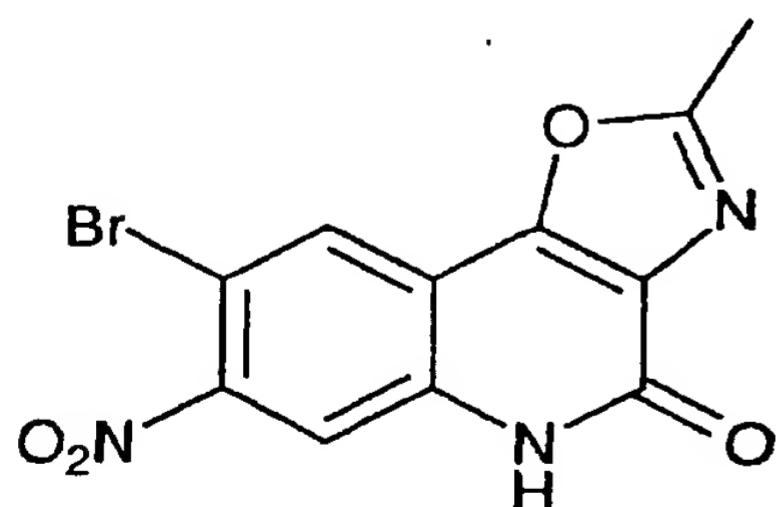
実施例 7 の化合物 (61.0 mg、0.109 mmol) の酢酸 (2 ml) 溶液に濃塩酸 (2 ml) を加え、40°Cにて4日間攪拌した。反応液に水を加え、析出晶を濾取し、水洗後、乾燥することにより、白色粉末の表題化合物を44.3 mg得た。収率77%。

M p. : > 300°C.

H R F A B - M S : 528.0750 (-1.7 mmu).

(実施例 9)

8 - ブロモ - 2 - メチル - 7 - ニトロオキサゾロ [4, 5 - c] キノリン - 4 (5H) - オン



実施例 1 の化合物 (134 mg、0.281 mmol) の *t*-ブタノール (5 ml) 溶液にカリウム *t*-ブトキシド (63.2 mg、0.563 mmol) を加え、80°Cにて5時間攪拌した。冷後、

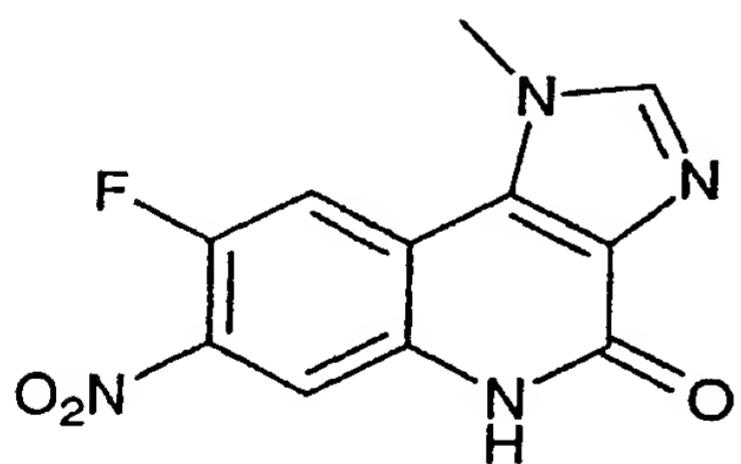
反応液を酢酸にて酸性としたのち、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン）に付した。得られた緑色アモルファスに無水酢酸（5 ml）を加え、3時間加熱還流した。冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：ヘキサン=2:1）に付した。得られた褐色アモルファスにアニソール（1 ml）およびトリフルオロ酢酸（1 ml）を加え、60°Cにて1.5時間攪拌した。冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣を塩化メチレンで洗浄後、乾燥することにより、白色粉末の表題化合物を10.0 mg 得た。収率11%。

M p . : > 3 0 0 °C.

H R F A B - M S : 3 2 2 . 9 5 4 7 (+ 0 . 5 m m u).

(実施例 10)

8 - フルオロ - 1 - メチル - 7 - ニトロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 (5 H) - オン



5 - (2 - アセトアミド - 5 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) - 1 - メチルイミダゾール - 4 - カルボン酸エチル（参考例 33）（31.0 mg、0.0882 mmol）のエタノール（6 ml）溶液に濃塩酸（2 ml）を加え、50°Cにて16時間攪拌した。冷後、析出晶を濾取し、水洗後、乾燥することにより、淡褐色粉末の表題化合物を23.0 mg 得た。収率89%。

M p . : > 3 0 0 °C.

H R F A B ⁺ M S : 2 6 3 . 0 6 0 6 (+ 2 . 6 m m u).

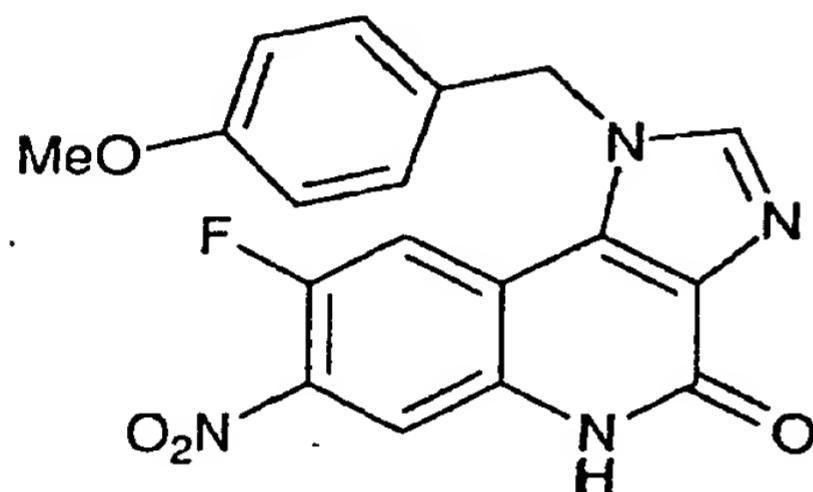
A n a l . : c a l c d . f o r C ₁₁ H ₇ F N ₄ O ₃ 4 / 5 H ₂ O ;

C 45.34, H 2.70, N 19.23.

F o u n d ; C 45.08, H 2.62, N 18.96.

(実施例 1 1)

8 - フルオロ - 1 - (4 - メトキシフェニル) メチル - 7 - ニトロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 (5 H) - オン



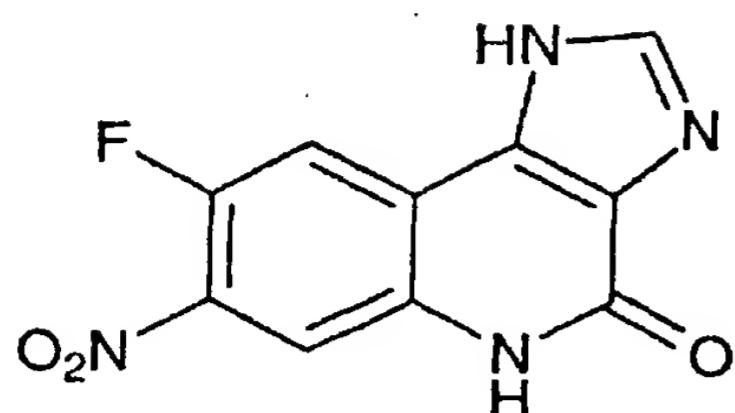
5 - (2 - アセトアミド - 5 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) - 1 - (4 - メトキシフェニル) メチルイミダゾール - 4 - カルボン酸エチル (参考例 3 4) (1 8 . 0 m g, 0 . 0 3 9 4 m m o l) を用い、実施例 1 0 と同様の方法により、褐色粉末の表題化合物を 1 2 . 0 m g 得た。収率 8 3 %。

M p . : > 3 0 0 °C.

H R F A B ⁻ M S : 3 6 7 . 0 6 6 5 (+ 2 . 3 m m u).

(実施例 1 2)

8 - フルオロ - 7 - ニトロ - 1 H - イミダゾ [4, 5 - c] キノリン - 4 (5 H) - オン



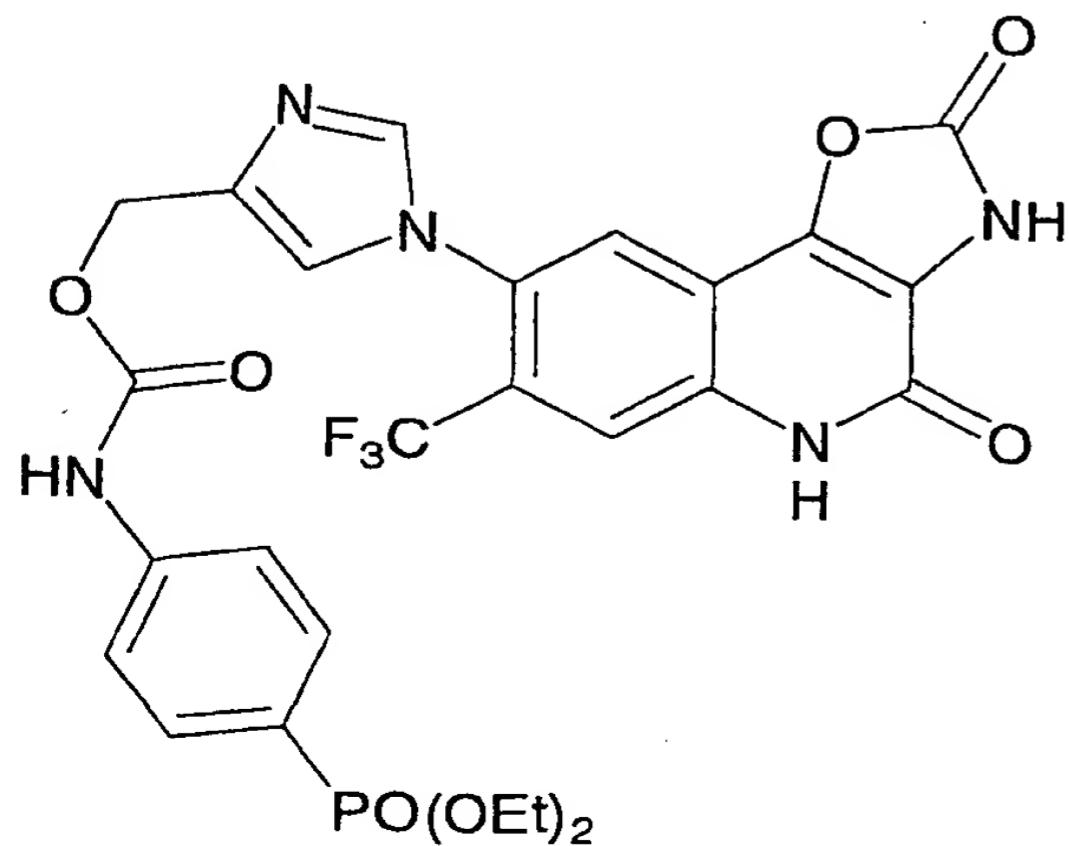
実施例 1 1 の化合物 (8.00 mg, 0.0217 mmol) のアニソール (0.5 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣にジイソプロピルエーテルを加え、析出晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥することにより、褐色粉末の表題化合物を 6.30 mg 得た。収率定量的。

M p. : > 300 °C.

H R M S : 2 4 8 . 0 3 6 1 (+ 1 . 6 m m u).

(实施例 1 3)

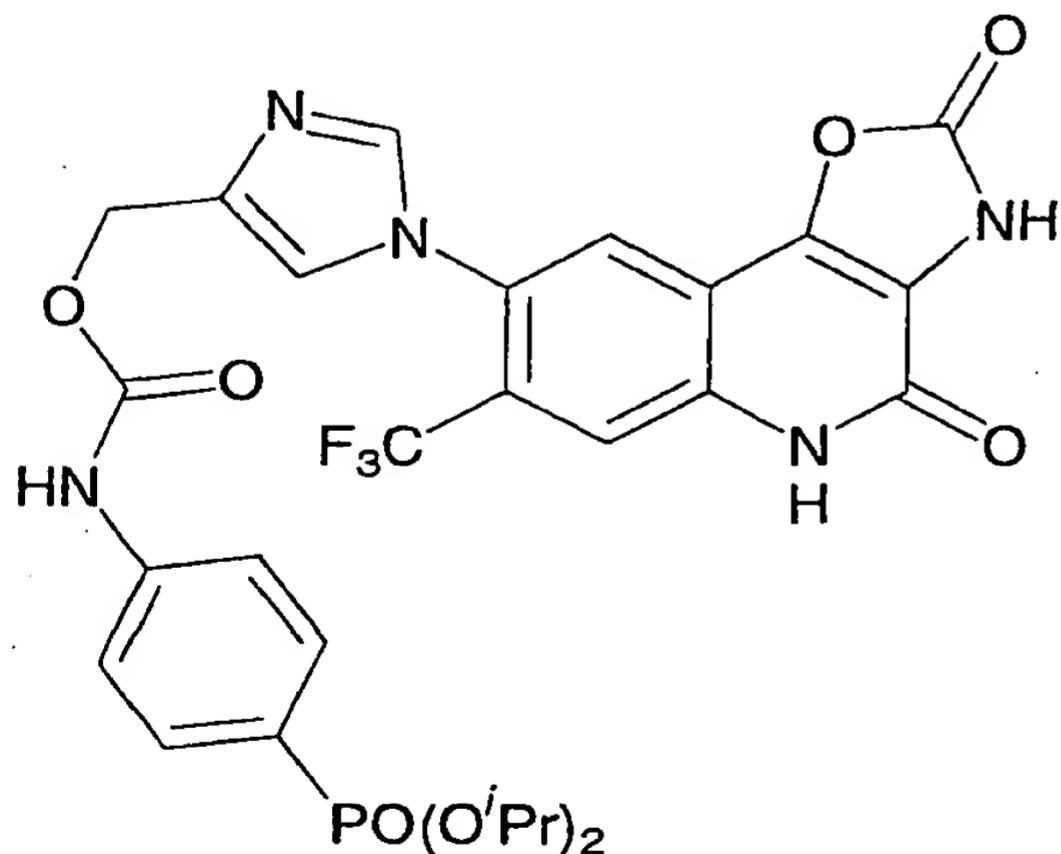
8 - [4 - [(4 - ジエトキシホスホリルフェニル) カルバモイルオキシ] メチル] イミダゾール-1-イル] - 7 - トリフルオロメチルオキサゾロ[4, 5-c]キノリン-2, 4 (3H, 5H) - ジオン



実施例 5 の化合物 (258 mg、0.904 mmol) のジメチルスルホキシド (10 ml) 溶液に (4-ジエトキシホスホリル) ベンゾイル アジド (93.0 mg、0.369 mmol) を加え、150°C にて 2 時間攪拌した。冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣を酢酸エチル、アセトニトリル、アセトンで順次洗浄後、乾燥することにより、黄色粉末の表題化合物を 62.1 mg 得た。収率 14%。
 M p. : 198 – 200°C.
 H R F A B - M S : 620.1177 (+1.9 mmu).

(実施例 14)

8-[4-[[[4-ジ(2-プロポキシ)ホスホリルフェニル]カルバモイルオキシ]メチル]イミダゾール-1-イル]-7-トリフルオロメチルオキサゾロ[4,5-c]キノリン-2,4(3H,5H)-ジオン



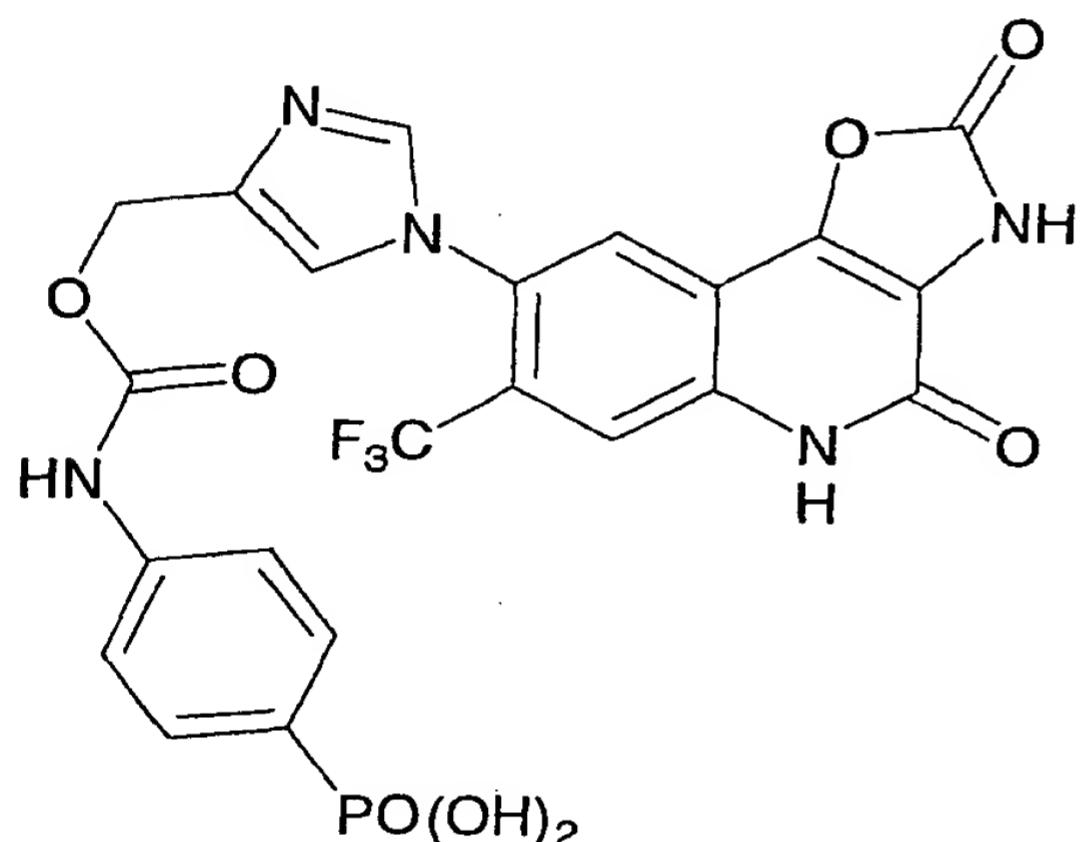
実施例 5 の化合物 (500 mg、1.37 mmol) および (4-ジ(2-プロポキシ)ホスホリル) ベンゾイル アジド (2.13 g、6.85 mmol) を用い、実施例 13 と同様の方法により、淡黄色粉末の表題化合物を 70.0 mg 得た。収率 7.9%。

M p . : 2 0 4 - 2 0 6 °C.

H R F A B + M S : 6 5 0 . 1 5 9 1 (- 3 . 7 m m u).

(実施例 1 5)

8 - [4 - [(4 - ホスホノフェニル) カルバモイルオキシ] メチル] イミダゾール - 1 - イル] - 7 - トリフルオロメチルオキサゾロ [4、5 - c] キノリン - 2、4 (3 H、5 H) - ジオン



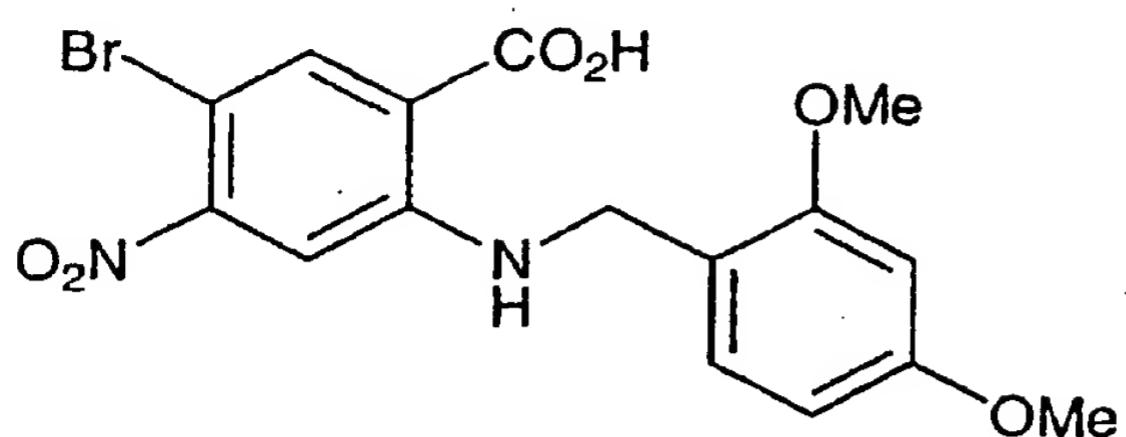
実施例 1 4 の化合物 (15.0 m g、0.0231 m m o l) を用い、実施例 8 と同様の方法により、白色粉末の表題化合物を 11.5 m g 得た。収率 88%。

M p . : > 3 0 0 °C.

H R F A B - M S : 5 6 6 . 0 7 0 8 (+ 1 . 9 m m u).

(参考例 1)

N - (2、4 - ジメトキシフェニル) メチル - 5 - ブロモ - 4 - ニトロアントラニル酸

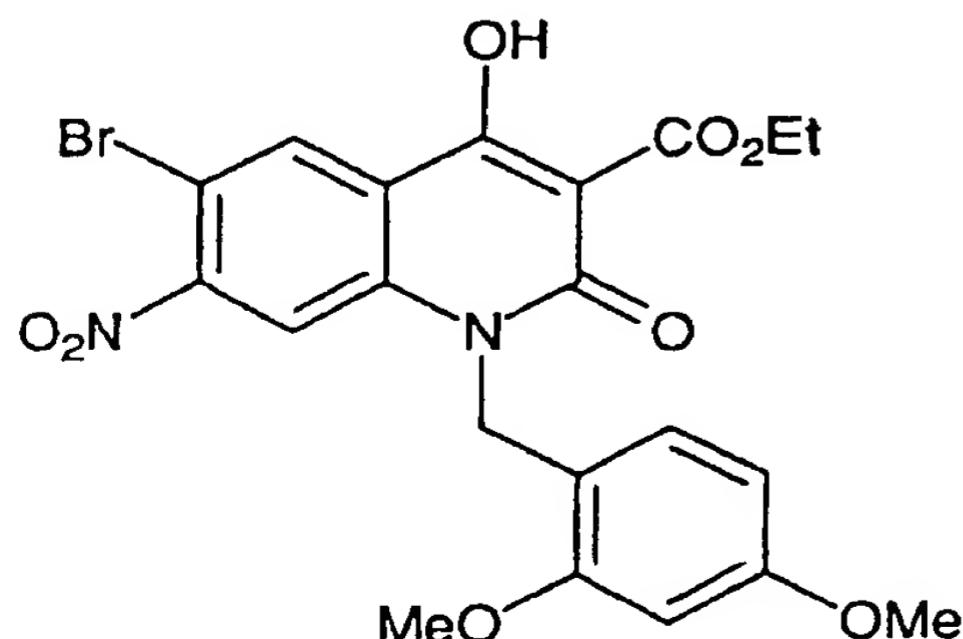


5-ブロモ-4-ニトロアントラニル酸 (2.44 g, 9.35 mmol) の N、N-ジメチルアセトアミド (15 ml) 溶液に 2、4-ジメトキシベンジルアルコール (1.58 g, 9.39 mmol) を加え、170°C にて 2 時間攪拌した。冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥することにより、赤色粉末の表題化合物を 2.74 g 得た。収率 70%。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ) : 3.80 (3H, *s*), 3.85 (3H, *s*), 4.36 (2H, *s*), 6.44 (1H, *dd*, *J* 2.4, 8.3), 6.48 (1H, *d*, *J* 2.4), 7.12 (1H, *d*, *J* 8.3), 7.17 (1H, *s*), 8.21 (1H, *s*).

(参考例 2)

6-ブロモ-1、2-ジヒドロ-1-(2、4-ジメトキシフェニル)メチル-4-ヒドロキシ-7-ニトロ-2-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル



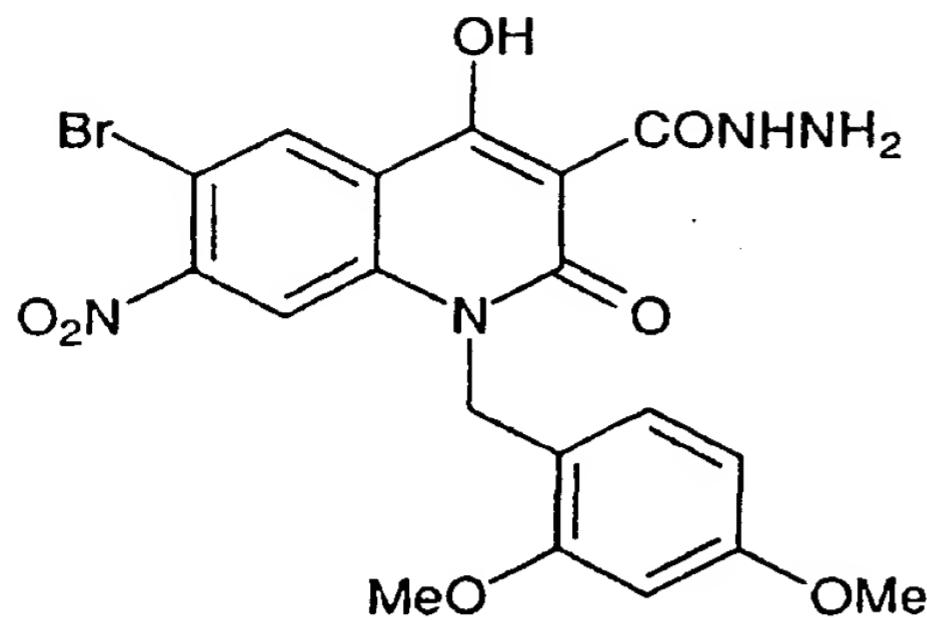
参考例 1 の化合物 (1. 61 g、3. 92 mmol) の 1、4-ジオキサン (20 ml) 溶液にクロロギ酸トリクロロメチル (0. 923 ml、7. 71 mmol) を加え、4 時間加熱還流した。冷後、反応液を減圧濃縮し、溶媒を留去し、黄色アモルファスの 6-ブロモ-1-(2、4-ジメトキシフェニル)メチル-7-ニトロイサト酸無水物を 1. 72 g 得た。収率定量的。

マロン酸ジエチル (0. 271 ml、1. 79 mmol) の N、N-ジメチルアセトアミド (3 ml) 溶液に 60% 水素化ナトリウム (70. 0 mg、1. 75 mmol) を加え、室温にて 20 分間攪拌した。反応液に上記で得られた 6-ブロモ-1-(2、4-ジメトキシフェニル)メチル-7-ニトロイサト酸無水物 (700 mg) の N、N-ジメチルアセトアミド (3 ml) 溶液を加え、120 °C にて 2 時間攪拌した。冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層を 1 N 塩酸で弱酸性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄後、乾燥することにより、黄褐色粉末の表題化合物を 250 mg 得た。収率 32%。

¹ H-NMR (DMSO-*d*₆, δ): 1. 51 (3 H, *t*, *J* 7. 3), 3. 76 (3 H, *s*), 3. 95 (3 H, *s*), 4. 56 (2 H, *q*, *J* 7. 3), 5. 40 (2 H, *s*), 6. 37 (1 H, *dd*, *J* 2. 0, 8. 8), 6. 48 (1 H, *d*, *J* 2. 0), 7. 10 (1 H, *d*, *J* 8. 8), 8. 07 (1 H, *s*), 8. 45 (1 H, *s*), 14. 37 (1 H, *s*).

(参考例 3)

6-ブロモ-1、2-ジヒドロ-1-(2、4-ジメトキシフェニル)メチル-4-ヒドロキシ-7-ニトロ-2-オキソキノリン-3-カルボン酸ヒドラジド

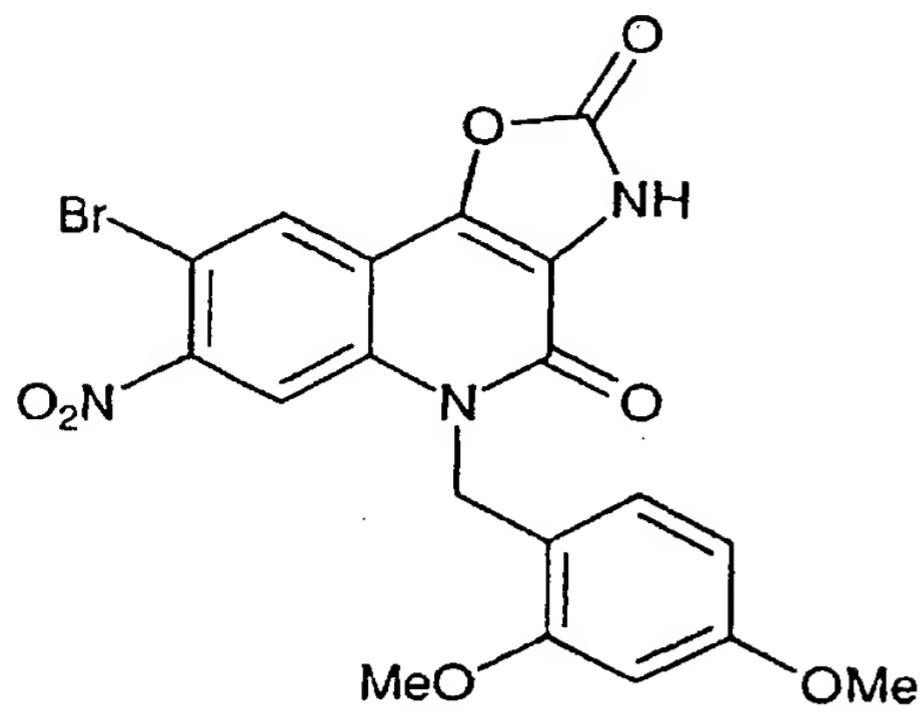


参考例 2 の化合物 (248 mg、0.489 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液にヒドラジン 1 水和物 (160 mg、4.99 mmol) を加え、2 時間加熱還流した。冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、1 mol/l 塩酸にて酸性とした。析出晶を濾取し、水洗後、乾燥することにより、黄褐色粉末の表題化合物を 221 mg 得た。収率 92%。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ): 3.77 (3H, *s*), 3.95 (3H, *s*), 5.41 (2H, *s*), 6.38 (1H, *dd*, *J* 2.4, 8.3), 6.50 (1H, *d*, *J* 2.4), 7.02 (1H, *d*, *J* 8.3), 8.12 (1H, *s*), 8.49 (1H, *s*), 10.95 (1H, *s*), 16.68 (1H, *s*).

(参考例 4)

8-ブロモ-5-(2、4-ジメトキシフェニル)メチル-7-ニトロオキサゾロ[4、5-*c*]キノリン-2、4 (3H、5H)-ジオン

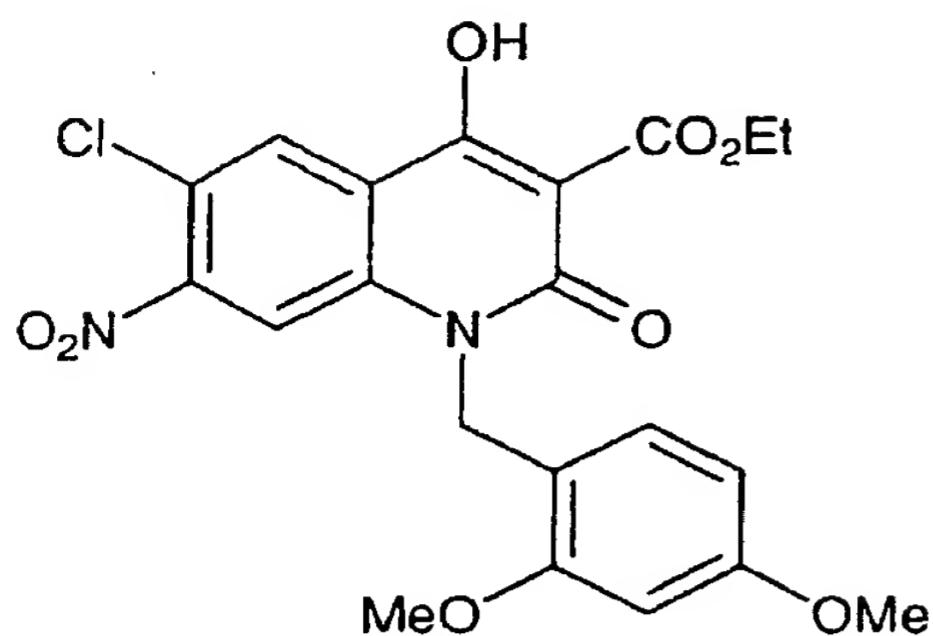


参考例 3 の化合物 (210 mg、0.426 mmol) の酢酸 (5 ml) および水 (1 ml) 懸濁液に亜硝酸ナトリウム (44.1 mg、0.639 mmol) の水 (1 ml) 溶液およびクロロホルム (3 ml) を 10°C にて加えた。反応液を室温とし、2.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を水洗後、乾燥した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) に付し、黄色粉末の表題化合物を 126 mg 得た。収率 62%。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ) : 3.72 (3H, *s*), 3.90 (3H, *s*), 5.42 (2H, *s*), 6.39 (1H, *dd*, *J* 2.0, 8.3), 6.64 (1H, *d*, *J* 2.0), 6.72 (1H, *d*, *J* 8.3), 8.19 (1H, *s*), 8.24 (1H, *s*), 12.81 (1H, *s*).

(参考例 5)

6-クロロ-1、2-ジヒドロ-1-(2、4-ジメトキシフェニル)メチル-4-ヒドロキシ-7-ニトロ-2-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル



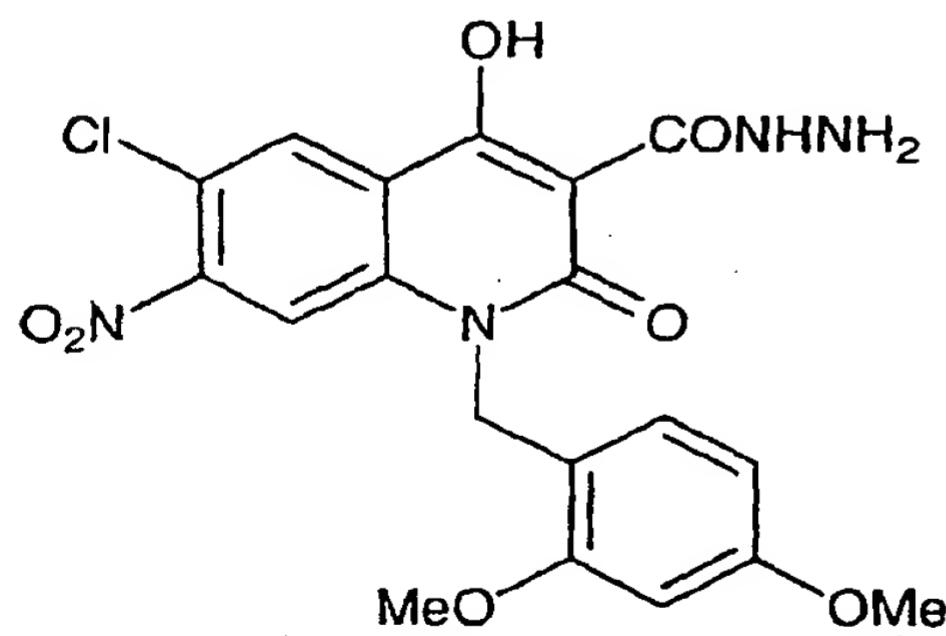
5-クロロ-4-ニトロアントラニル酸 (1.65 g, 7.62 mmol) の N、N-ジメチルアセトアミド (17 ml) 溶液に 2、4-ジメトキシベンジルアルコール (1.28 g, 7.61 mmol) を加え、170°C にて 3 時間攪拌した。冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣を N、N-ジメチルホルムアミド (17 ml) に溶かし、ベンジルクロリド (0.90 ml, 7.82 mmol)、炭酸カリウム (1.65 g, 11.9 mmol) を順次加え、80°C にて 3 時間攪拌した。冷後反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粉末を N、N-ジメチルホルムアミド (17 ml) に溶かし、3-クロロ-3-オキシプロピオン酸エチル (1.86 ml, 14.5 mmol) および N、N-ジイソプロピルエチルアミン (3.32 ml, 19.1 mmol) を加え、70°C にて 3 時間攪拌した。再度、3-クロロ-3-オキシプロピオン酸エチル (0.93 ml, 7.25 mmol) および N、N-ジイソプロピルエチルアミン (1.16 ml, 9.55 mmol) を加え、70°C にて 1 時間攪拌した。再々度、3-クロロ-3-オキシプロピオン酸エチル (0.93 ml, 7.25 mmol) および N、N-ジイソプロピルエチルアミン (1.16 ml, 9.55 mmol) を加え、80°C にて 30 分間攪拌した。冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル

層を希塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル：塩化メチレン（10：1）混合溶液で洗浄後、乾燥することにより、黄褐色粉末の表題化合物を得た。洗液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（塩化メチレン：ヘキサン=2：1）に付し、さらに表題化合物を得た。総収量2.02g。収率57%。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ)：1.51 (3H, *t*, *J* 7.2), 3.76 (3H, *s*), 3.95 (3H, *s*), 4.56 (2H, *q*, *J* 7.2), 5.41 (2H, *s*), 6.37 (1H, *dd*, *J* 2.4, 8.4), 6.49 (1H, *d*, *J* 2.4), 7.12 (1H, *d*, *J* 8.4), 8.10 (1H, *s*), 8.28 (1H, *s*).

（参考例6）

6-クロロ-1、2-ジヒドロ-1-(2、4-ジメトキシフェニル)メチル-4-ヒドロキシ-7-ニトロ-2-オキソキノリン-3-カルボン酸ヒドラジド



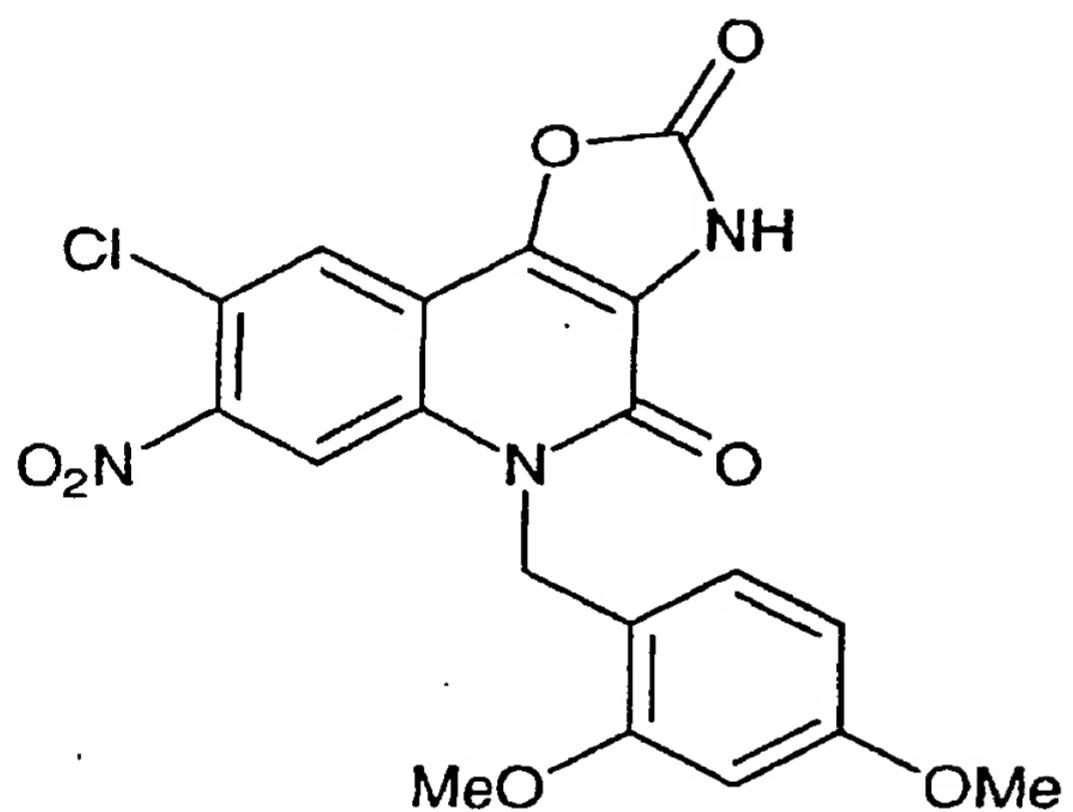
参考例5の化合物（150mg、0.324mmol）を用い、参考例3と同様の方法により、黄褐色粉末の表題化合物を98.0mg得た。収率67%。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ)：3.77 (3H, *s*), 3.96 (3H, *s*), 5.41 (2H, *s*), 6.39 (1H, *dd*, *J*

2.4, 8.4), 6.50 (1 H, *d*, *J* 2.4), 7.02 (1 H, *d*, *J* 8.4), 8.16 (1 H, *s*), 8.32 (1 H, *s*), 16.65 (1 H, *br s*).

(参考例 7)

8-クロロ-5-(2,4-ジメトキシフェニル)メチル-7-ニトロオキサゾロ[4,5-*c*]キノリン-2,4(3H,5H)-ジオン



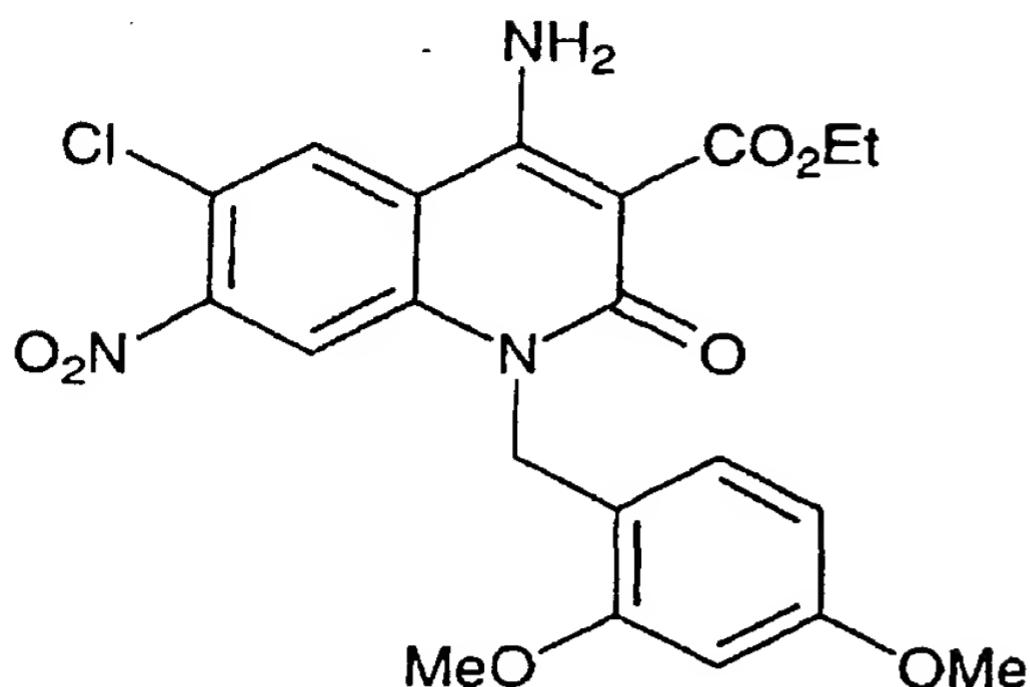
参考例 6 の化合物 (95.0 mg、0.212 mmol) を用い、参考例 4 と同様の方法により、黄褐色粉末の表題化合物を 83.3 mg 得た。収率 91%。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, *δ*): 3.72 (3 H, *s*), 3.91 (3 H, *s*), 5.43 (2 H, *s*), 6.39 (1 H, *dd*, *J* 2.4, 8.3), 6.64 (1 H, *d*, *J* 2.4), 6.75 (1 H, *d*, *J* 8.3), 8.15 (1 H, *s*), 8.23 (1 H, *s*), 12.82 (1 H, *s*).

(参考例 8)

4-アミノ-6-クロロ-1,2-ジヒドロ-1-(2,4-ジメトキシフェニル)メチル-7-ニトロ-2-オキソキノリン-3

-カルボン酸エチル

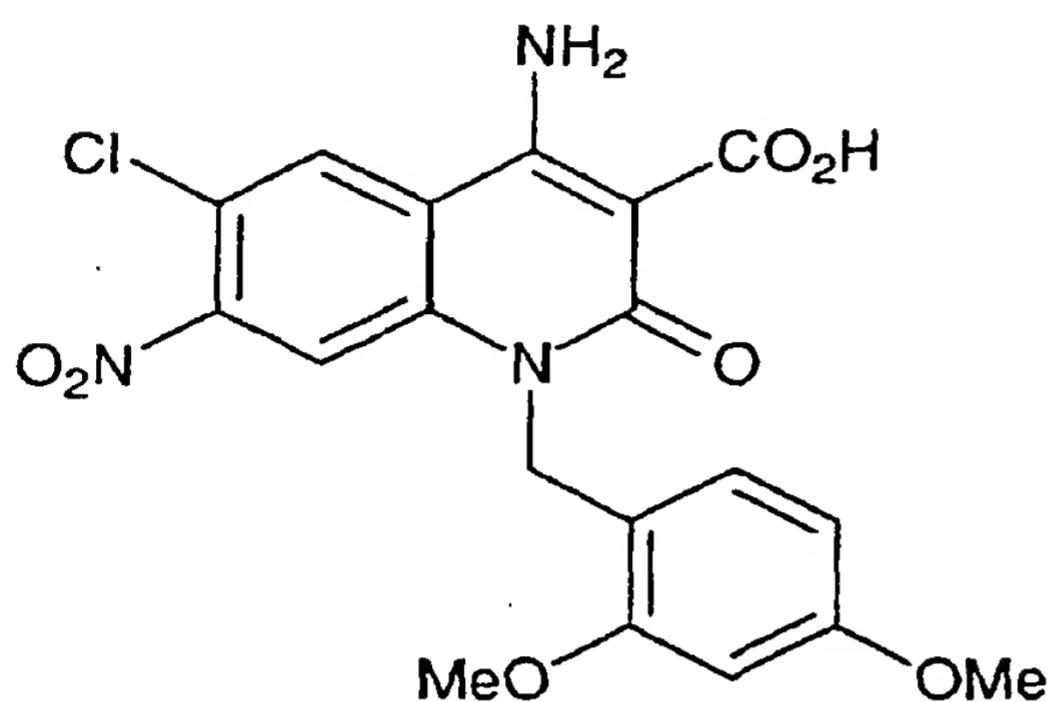


参考例 5 の化合物 (500 mg、1.08 mmol) のピリジン (4 ml) 溶液にメタンスルfonyルクロリド (0.0836 ml、1.08 mmol) を加え、室温にて 2 時間攪拌した。再度、メタンスルfonyルクロリド (0.0836 ml、1.08 mmol) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。再々度、メタンスルfonyルクロリド (0.0836 ml、1.08 mmol) を加え、室温にて 30 分間攪拌した。さらに、2.0 mol/l メチルアミンテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) 加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に塩化メチレンを加え、水洗した。塩化メチレン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩化メチレン) に付し、得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルにて洗浄後、乾燥することにより褐色粉末の表題化合物を 297 mg 得た。収率 60%。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ): 1.46 (3H, *t*, *J* 6.8), 3.75 (3H, *s*), 3.95 (3H, *s*), 4.46 (2H, *q*, *J* 6.8), 5.41 (2H, *s*), 6.37 (1H, *dd*, *J* 2.4, 8.8), 6.48 (1H, *d*, *J* 2.4), 7.11 (1H, *d*, *J* 8.8), 7.42 (2H, *brs*), 7.73 (1H, *s*), 8.11 (1H, *s*).

(参考例 9)

4-アミノ-6-クロロ-1、2-ジヒドロ-1-(2、4-ジメトキシフェニル)メチル-7-ニトロ-2-オキソキノリン-3-カルボン酸



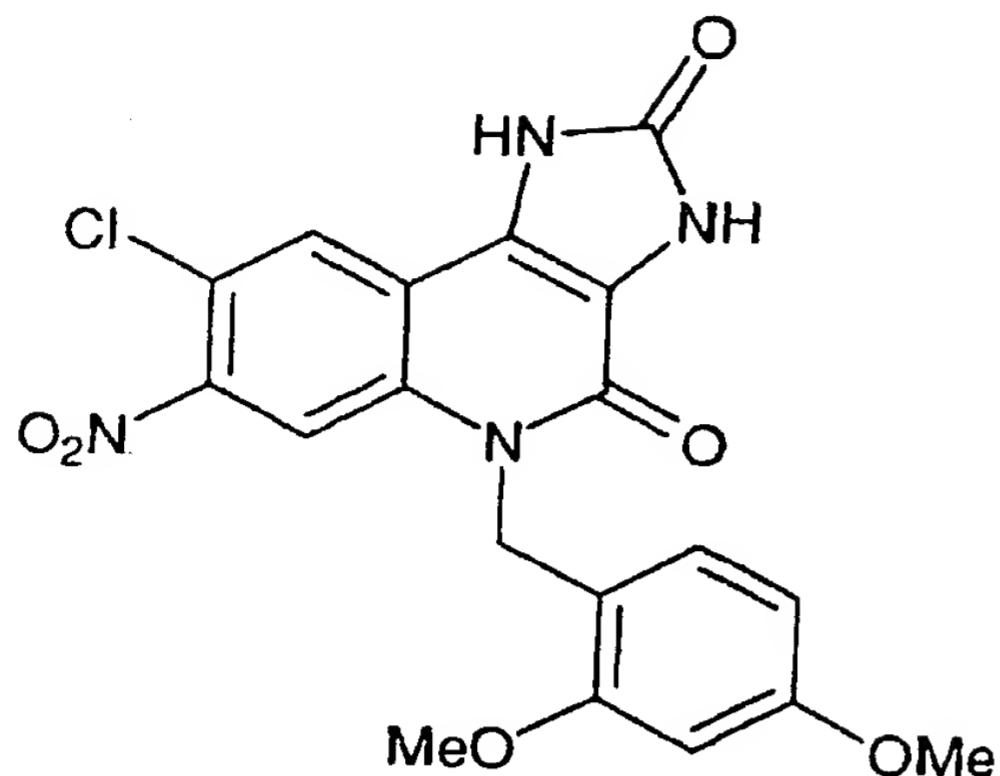
参考例 8 の化合物 (290 mg、0.628 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液にテトラヒドロフラン (2 ml) および水酸化カリウム (145 mg、2.22 mmol) の水 (2 ml) 溶液を加え、50 °C にて 1 時間攪拌した。冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、1 mol/l 塩酸で pH 4 とし、析出晶を濾取し、水洗後、乾燥することにより、褐色粉末の表題化合物を 250 mg 得た。収率 92 %。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, *δ*): 3.78 (3H, *s*), 3.97 (3H, *s*), 5.47 (2H, *s*), 6.42 (1H, *dd*, *J* 2.4, 8.3), 6.51 (1H, *d*, *J* 2.4), 7.12 (1H, *d*, *J* 8.3), 7.86 (1H, *s*), 8.34 (1H, *s*), 15.55 (1H, *s*).

(参考例 10)

8-クロロ-5-(2、4-ジメトキシフェニル)メチル-7-ニトロ-1*H*-イミダゾ[4、5-*c*]キノリン-2、4 (3*H*、

5 H) -ジオン

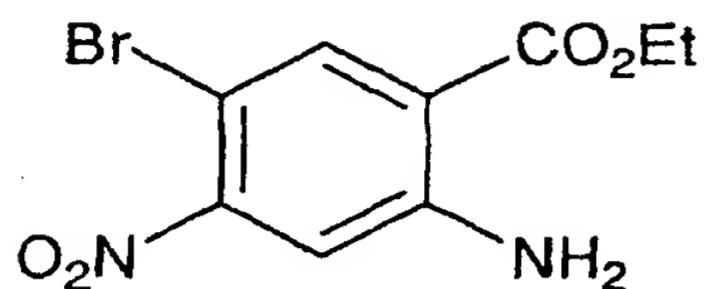


参考例 9 の化合物 (50.0 mg, 0.115 mmol) の 1、4-ジオキサン (1.5 ml) 溶液にトリエチルアミン (0.0241 ml, 0.173 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド (0.0300 ml, 0.140 mmol) を加え、80°Cで 1 時間攪拌後、N、N-ジイソプロピルエチルアミン (0.0500 ml, 0.287 mmol) およびジフェニルホスホリルアジド (0.0300 ml, 0.140 mmol) を加え、2 時間加熱還流した。さらに、1、8-ジアザビシクロ [4、5、0] ウンデセ-7-エン (0.0300 ml, 0.210 mmol) を加え、1 時間加熱還流した。冷後、反応液を減圧乾燥し、1 N 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をジイソプロピルエーテル：塩化メチレン (10:1) 混合溶液、ジエチルエーテルで順次洗浄後、乾燥することにより、褐色粉末の表題化合物を 15.0 mg 得た。収率 30%。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ): 3.71 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.42 (2H, s), 6.39 (1H, dd, *J* 2.4, 8.3), 6.64 (1H, d, *J* 2.4), 6.71 (1H, d, *J* 8.3), 8.15 (1H, s), 8.19 (1H, s).

(参考例 1 1)

5-ブロモ-4-ニトロアントラニル酸エチル

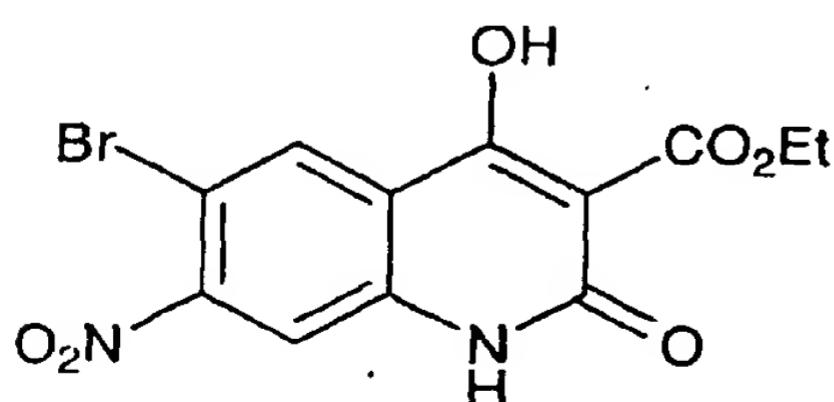


5-ブロモ-4-ニトロアントラニル酸 (20.1 g, 77.0 mmol) のエタノール (200 ml) 溶液に濃硫酸 (10 ml) を加え、72時間加熱還流した。冷後、反応液に水を加え、析出晶を濾取し、水洗後、乾燥した。得られた粗結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) に付し、橙色粉末の表題化合物を 20.7 g 得た。収率 93%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.33 (3H, t, J 6.8), 4.30 (2H, q, J 6.8), 7.20 (2H, s), 7.38 (1H, s), 8.00 (1H, s).

(参考例 1 2)

6-ブロモ-1、2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-7-ニトロ-2-オキソキノリン-3-カルボン酸エチル



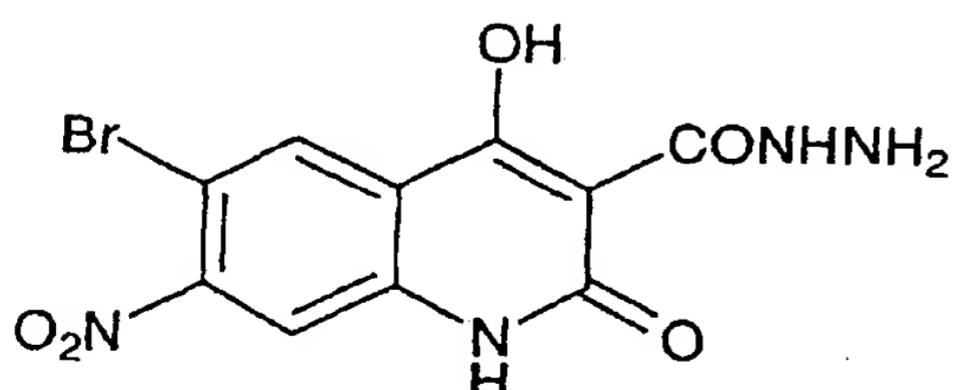
参考例 1 1 の化合物 (2.89 g, 10.0 mmol) の N、N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に 3-クロロ-3-オキ

シプロピオン酸エチル (1. 41 ml, 1.1. 0 mmol) およびトリエチルアミン (1. 53 ml) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 2:1) に付し、黄褐色粉末を 2.92 g 得た。この粉末をエタノール (36 ml) に溶かし、金属ナトリウム (499 mg, 21.7 mmol) をエタノール (20 ml) に加えて調製したナトリウムエトキシドのエタノール溶液を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に酢酸を加え酸性とし、減圧濃縮した。残渣を N、N-ジメチルホルムアミド-エタノール混合溶液で再結晶し、淡黄色粉末の表題化合物を 2.42 g 得た。収率 94%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.29 (3H, t, J 7.3), 4.31 (3H, t, J 7.3), 7.82 (1H, s), 8.29 (1H, s), 11.97 (1H, br s).

(参考例 13)

6-ブロモ-1、2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-7-ニトロ-2-オキソキノリン-3-カルボン酸ヒドラジド



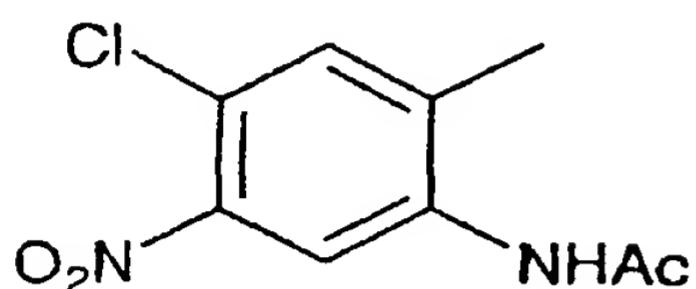
実施例 12 の化合物 (200 mg, 0.489 mmol) を用いて、参考例 3 と同様の方法により、黄色粉末の表題化合物を 185 mg 得た。収率 98%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 7.89 (1H, s), 8.3

0 (1 H, *s*), 10.94 (1 H, *br s*), 12.30 (1 H, *br s*).

(参考例 14)

4-クロロ-2-メチル-5-ニトロアセトアニリド

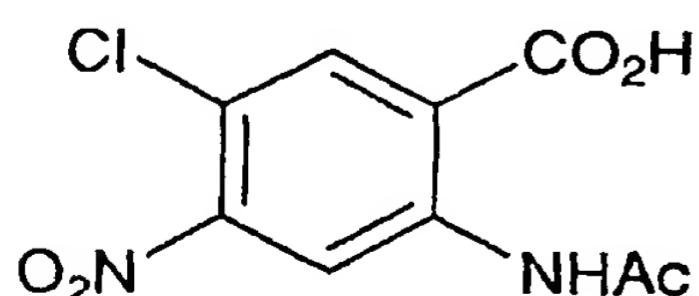


4-クロロ-2-メチルアセトアニリド (1.84 g, 10.0 mmol) の酢酸 (10 ml) 溶液に硝酸カリウム (1.21 g, 12.0 mmol) の硫酸 (10 ml) 溶液を 10 分間にわたって加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を留去し、淡褐色粉末の表題化合物を 1.86 g 得た。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.24 (3 H, *s*), 2.31 (3 H, *s*), 7.25 (1 H, *s*), 7.31 (1 H, *s*), 8.55 (1 H, *br s*).

(参考例 15)

N-アセチル-5-クロロ-4-ニトロアントラニル酸



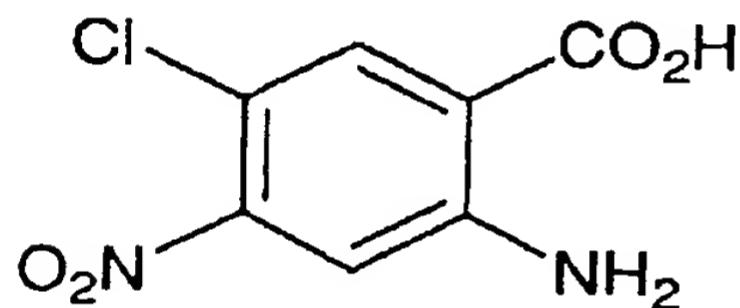
参考例 14 の化合物 (9.00 g, 39.4 mmol) の水 (1

60 ml) 懸濁液に過マンガン酸カリウム (12.4 g, 78.7 mmol) を加え、8時間加熱還流した。反応液を熱時、セライトを用いて濾過し、残渣を熱水で洗浄した。冷後、濾液と洗液を合わせ、6 mol/l 塩酸で pH 1 とし、析出晶を濾取し、水洗後、乾燥することにより、淡褐色粉末の表題化合物を 5.09 g 得た。収率 50%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.17 (3H, s), 8.15 (1H, s), 9.00 (1H, s).

(参考例 16)

5-クロロ-4-ニトロアントラニル酸

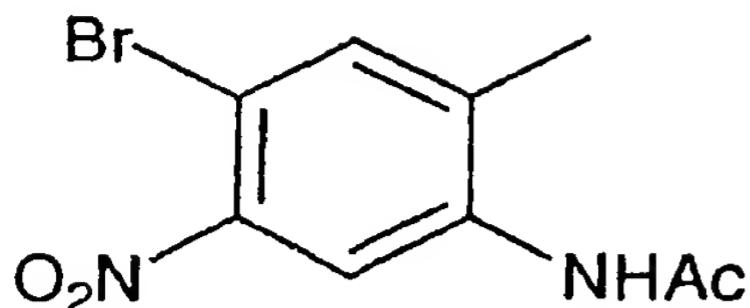


参考例 15 の化合物 (33.2 g, 128 mmol) および水酸化ナトリウム (15.4 g, 385 mmol) の水 (200 ml) 溶液を 4 時間加熱還流した。冷後、6 mol/l 塩酸で pH 4 とし、析出晶を濾取し、乾燥することにより、暗褐色粉末の表題化合物を 20.5 g 得た。収率 74%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 7.39 (1H, s), 7.86 (1H, s).

(参考例 17)

4-ブロモ-2-メチル-5-ニトロアセトアニリド

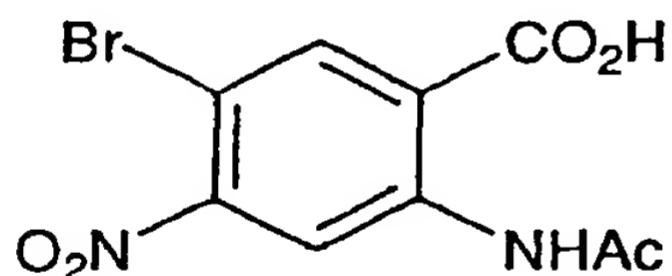


4-ブロモ-2-メチルアセトアニリド (120 g, 526 mmol) を用い、参考例14と同様の方法により、淡褐色粉末の表題化合物を128 g 得た。収率89%。

¹H-NMR (CDCl₃, δ): 2.12 (3H, s), 2.31 (3H, s), 7.79 (1H, s), 8.33 (1H, s), 9.56 (1H, s).

(参考例18)

N-アセチル-5-ブロモ-4-ニトロアントラニル酸

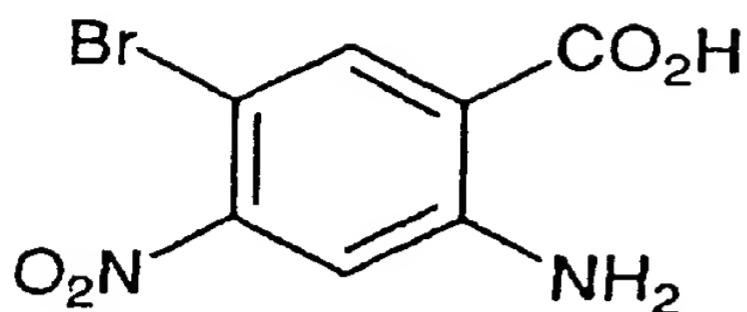


参考例17の化合物 (32.0 g, 117 mmol) を用い、参考例15同様の方法により、淡黄色粉末の表題化合物を20.6 g 得た。収率58%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 2.14 (3H, s), 8.29 (1H, s), 9.01 (1H, s), 12.60-12.80 (1H, br s).

(参考例19)

5-ブロモ-4-ニトロアントラニル酸

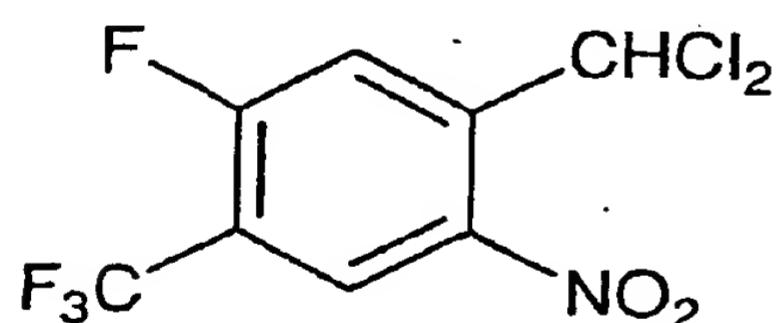


参考例 18 の化合物 (35.9 g、118 mmol) に 4 mol / l 塩酸 (600 ml) を加え、3 時間加熱還流した。冷後、析出晶を濾取し、乾燥することにより、橙色粉末の表題化合物を 27.7 g 得た。収率 90 %。

¹ H-NMR (DMSO-d₆, δ): 7.35 (1H, s), 7.99 (1H, s).

(参考例 20)

4-ジクロロメチル-2-フルオロ-5-ニトロベンゾトリフルオリド



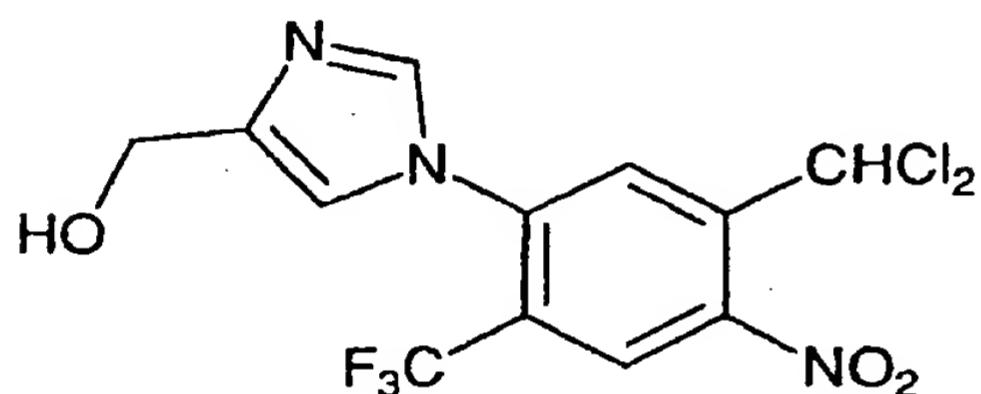
カリウム *t*-ブトキシド (36.5 g、325 mmol) のテトラヒドロフラン (400 ml) 溶液に攪拌下、-78 °C にて 2-フルオロ-5-ニトロベンゾトリフルオリド (20.0 g、95.6 mmol) およびクロロホルム (17.1 g、143 mmol) のテトラヒドロフラン (40 ml) 溶液をゆっくりと滴下した。滴下終了後、同温にて 30 分間攪拌したのち、酢酸 (25 ml) とメタノール (25 ml) の混液を加えた。反応液を氷冷した希塩酸に注

ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 100 : 0 ~ 100 : 1）に付し、淡黄色液体の表題化合物を 10.3 g 得た。収率 41%。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ) : 7.73 (1H, *s*), 8.37 (1H, *d*, *J* 11.2), 8.50 (1H, *d*, *J* 6.3).

(参考例 21)

4-ジクロロメチル-2-[4-(ヒドロキシメチル)イミダゾール-1-イル]-5-ニトロベンゾトリフルオリド

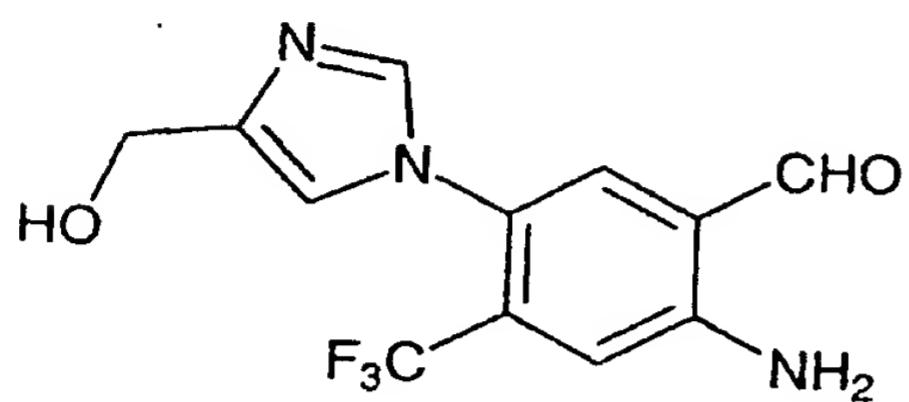


参考例 20 の化合物 (38.5 g, 0.148 mol) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液に 4-(ヒドロキシメチル)イミダゾール塩酸塩 (29.9 g, 0.222 mol) およびトリエチルアミン (44.9 g, 0.444 mol) を加え、2 時間加熱還流した。冷後、反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄後、酢酸エチル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を塩化メチレンで再結晶し、淡褐色粉末の表題化合物を 22.4 g 得た。収率 41%。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ) : 4.44 (2H, *d*, *J* 4.4), 5.08 (1H, *t*, *J* 4.4), 7.38 (1H, *s*), 7.78 (1H, *s*), 7.91 (1H, *s*), 8.19 (1H, *s*), 8.59 (1H, *s*).

(参考例 2 2)

5-[4-(ヒドロキシメチル)イミダゾール-1-イル]-4-トリフルオロメチルアントラニルアルデヒド

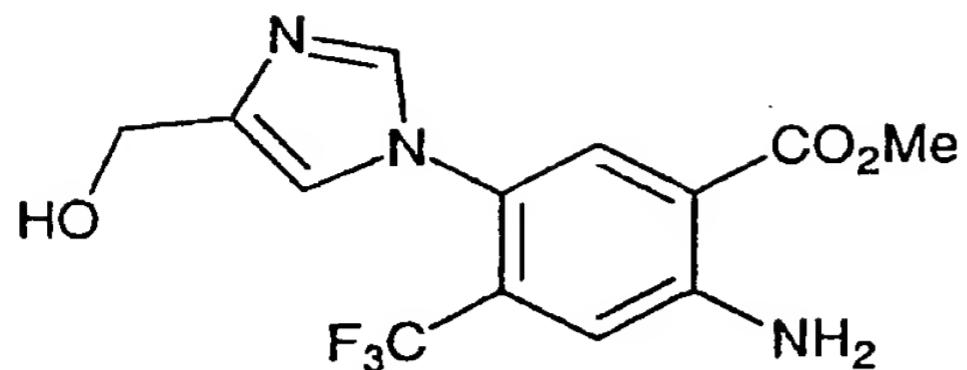


参考例 2 1 の化合物 (10.0 g、30.5 mmol) の酢酸 (200 ml) 溶液に水 (20 ml) を加え、激しく攪拌し、24% 三塩化チタン (18.0 g、183 mmol) を室温にてゆっくりと滴下した。滴下終了後、同温にて 1 時間攪拌した。反応液を氷冷し、20% 水酸化ナトリウム水溶液で pH 1.4 とし、室温にて 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、不溶物をセライトを用い濾去し、濾液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄後、乾燥することにより、黄色粉末の表題化合物を 5.26 g 得た。収率 62%。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, *δ*): 4.40 (2H, *d*, *J* 5.4), 4.95 (1H, *t*, *J* 5.4), 7.10 (1H, *s*), 7.30 (1H, *s*), 7.64 (1H, *s*), 7.67 (1H, *s*), 7.79 (1H, *s*), 9.91 (1H, *s*).

(参考例 2 3)

5-[4-(ヒドロキシメチル)イミダゾール-1-イル]-4-トリフルオロメチルアントラニル酸メチル

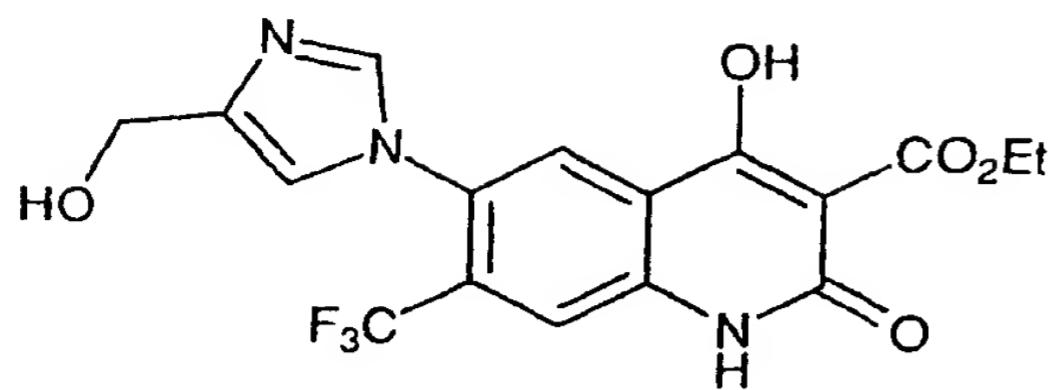


参考例 2 2 の化合物 (500 mg、1.75 mmol) のメタノール (15 ml) 溶液に青酸ナトリウム (429 mg、8.75 mmol) を加え、室温にて 15 分間攪拌した。反応液に二酸化マンガン (1.52 g、17.5 mmol) を少量に分けて加え、同温にて 30 分間攪拌した。反応液をセライトを用い濾過し、濾液に少量の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、減圧濃縮した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をメタノール-ジイソプロピルエーテル混合溶液で再結晶し、淡黄色粉末の表題化合物を 214 mg 得た。収率 39 %。

¹ H-NMR (DMSO-*d*₆, δ): 3.82 (3H, *s*), 4.38 (2H, *d*, *J* 5.9), 4.93 (1H, *t*, *J* 5.9), 7.08 (1H, *s*), 7.27 (2H, *s*), 7.33 (1H, *s*), 7.61 (1H, *s*), 7.66 (1H, *s*).

(参考例 2 4)

1、2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-(ヒドロキシメチル)イミダゾール-1-イル]-2-オキソ-7-トリフルオロメチルキノリン-3-カルボン酸エチル

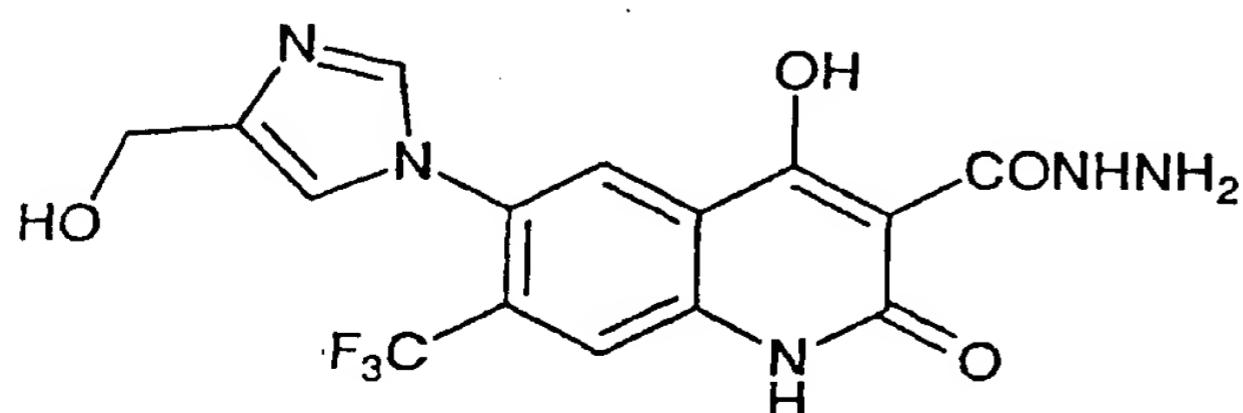


マロン酸ジエチル (1.83 g、11.4 mmol) に 1 M ナトリウムエトキシド (11.4 ml) を加え、室温で 15 分間攪拌した。反応液を参考例 23 の化合物 (1.79 g、5.68 mmol) のエタノール (80 ml) 溶液に加え、2 日間加熱還流した。冷後、析出晶を濾取し、エタノールで洗浄した。得られた粉末を水に溶かし、3 mol/l 塩酸で pH 4 とした。析出晶を濾取し、水洗後、乾燥することにより、淡褐色粉末の表題化合物を 1.32 g 得た。収率 38%。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ): 1.29 (3H, *t*, *J* 6.8), 4.29 (2H, *q*, *J* 6.8), 4.44 (2H, *s*), 5.12 (1H, *br s*), 7.28 (1H, *s*), 7.75 (1H, *s*), 7.93 (1H, *s*), 7.98 (1H, *s*), 11.87 (1H, *br s*).

(参考例 25)

1、2-ジヒドロ-4-ヒドロキシ-6-[4-(ヒドロキシメチル)イミダゾール-1-イル]-2-オキソ-7-トリフルオロメチルキノリン-3-カルボン酸ヒドラジド

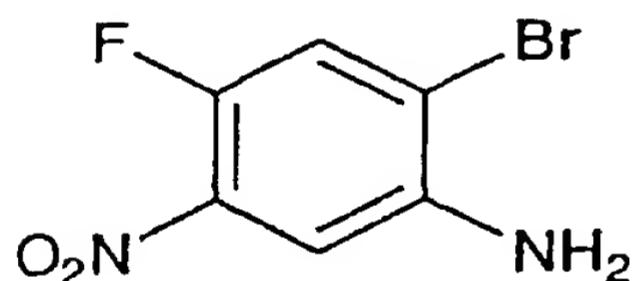


参考例24の化合物(1.98g、4.72mmol)のエタノール(40ml)溶液にヒドラジン1水和物(2.36g、4.72mmol)を加え、2時間加熱還流した。冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、3mol/1塩酸で酸性とした。析出晶を濾取し、水洗後、乾燥することにより、淡褐色粉末の表題化合物を1.22g得た。収率68%。

¹H-NMR(DMSO-d₆, δ): 4.42(2H, d, J5.3), 5.00(1H, t, J5.3), 5.05(1H, brs), 7.23(1H, s), 7.76(1H, s), 7.84(1H, s), 7.95(1H, s), 10.93(1H, brs), 12.32(1H, brs).

(参考例26)

2-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロアニリン

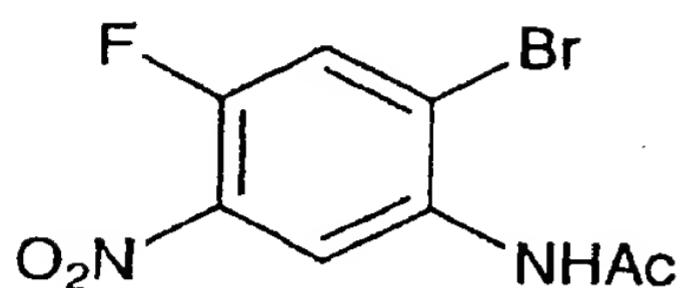


2-ブロモ-4-フルオロアニリン(10.0g、52.6mmol)の濃硫酸(65ml)溶液に、0°Cにて発煙硝酸(4.97g、78.9mmol)を滴下した。滴下終了後、同温にて15分間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=50:1~10:1)に付し、淡褐色液体の表題化合物を8.50g得た。収率63%。

¹ H-NMR (DMSO-*d*₆, δ): 5.82 (2H, *s*), 7.50 (1H, *d*, *J* 6.8), 7.75 (1H, *d*, *J* 10.7).

(参考例 27)

2-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロアセトアニリド

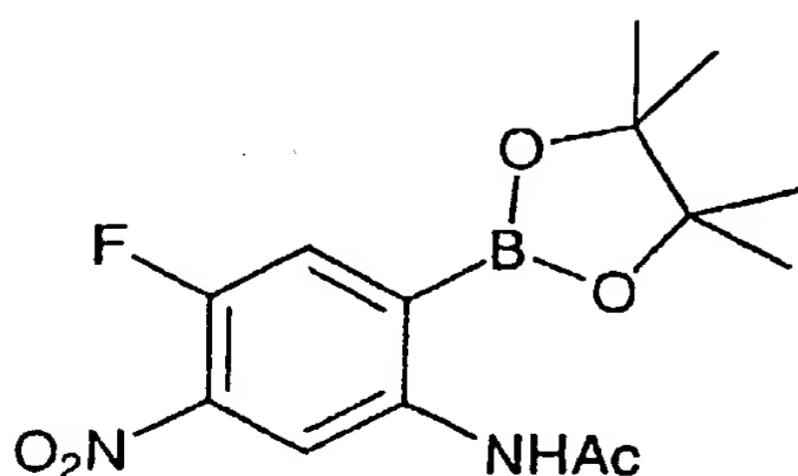


参考例 26 の化合物 (8.50 g, 36.2 mmol) に無水酢酸 (70 ml) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をジイソプロルエーテルで洗浄後、乾燥することにより、白色粉末の表題化合物を 11.5 g 得た。収率定量的。

¹ H-NMR (DMSO-*d*₆, δ): 2.13 (3H, *s*), 8.11 (1H, *d*, *J* 10.7), 8.43 (1H, *d*, *J* 7.8), 9.80 (1H, *s*).

(参考例 28)

2-アセトアミド-5-フルオロ-4-ニトロフェニルほう酸ピナコール



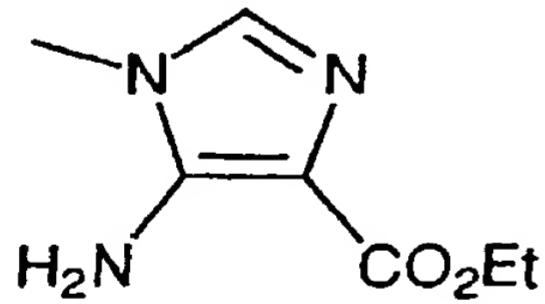
参考例 27 の化合物 (1.00 g, 4.26 mmol) の 1、4

ージオキサン (50 ml) 溶液に、ビスピナコールボラン (1.19 g, 4.69 mmol)、ジフェニルfosフィノフェロセンジクロロパラジウム：塩化メチレン (1:1) 錯体 (174 mg, 0.213 mmol) および酢酸カリウム (1.26 g, 12.8 mmol) を加え、100 °Cにて6時間攪拌した。冷後、反応液にクロロホルムを加え、温浴で加熱し、熱時濾過し不溶物を濾去した。濾液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール = 50:1 ~ 10:1) に付し、白色粉末の表題化合物を 283 mg 得た。収率 21%。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ) : 1.17 (12H, *s*), 2.32 (3H, *s*), 7.32 (1H, *d*, *J* 11.2), 7.73 (1H, *d*, *J* 5.9), 12.47 (1H, *brs*).

(参考例 29)

5-アミノ-1-メチルイミダゾール-4-カルボン酸エチル



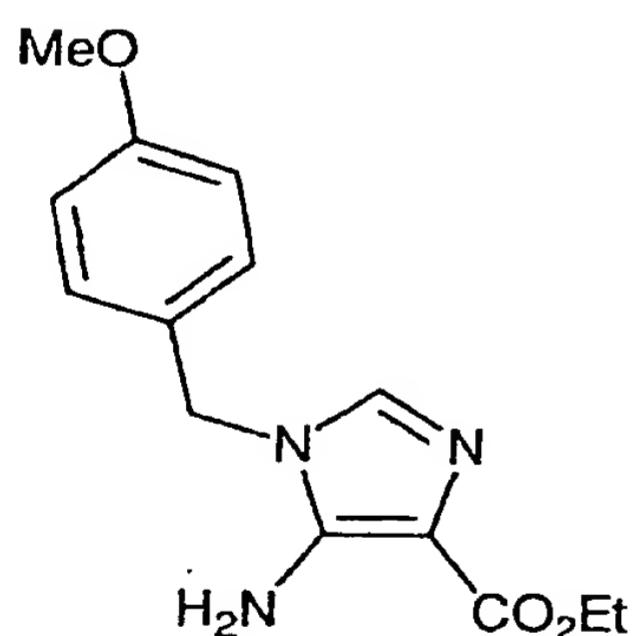
エチルシアノグリオキシレート-2-オキシム (5.00 g, 35.2 mmol) のエタノール (50 ml) 溶液に 10% 白金炭素 (500 mg) を加え、水素雰囲気 (3.92×10^5 Pa) 下、室温にて 4 時間攪拌した。反応液をセライトを用い濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をアセトニトリル (50 ml) に溶かし、オルト蟻酸トリエチル (5.48 g, 37.0 mmol) を加え、35 分間加熱還流した。冷後、反応液を濃縮し、残渣をアセトニトリル

(50 ml) に溶かし、2.0Mメチルアミンテトラヒドロフラン溶液 (18.5 ml) を加え、30分間加熱還流した。冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣にクロロホルムを加え、2 mol/l 水酸化ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、乾燥することにより、白色粉末の表題化合物を 1.73 g 得た。収率 29%。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ) : 1.23 (3H, *t*, *J* 7.3), 3.39 (3H, *s*), 4.15 (2H, *q*, *J* 7.3), 5.96 (2H, *s*), 7.08 (1H, *s*).

(参考例 30)

5-アミノ-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]イミダゾール-4-カルボン酸エチル



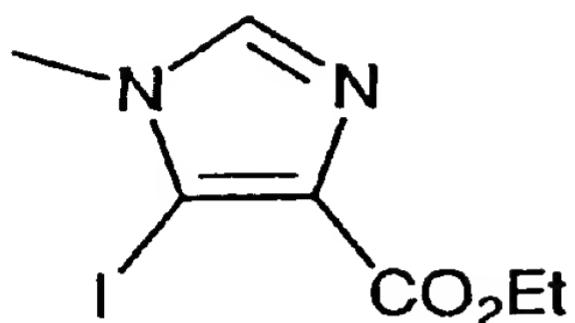
エチルシアノグリオキシレート-2-オキシム (25.0 g, 176 mmol) および 4-メトキシベンジルアミン (25.4 g, 185 mmol) を用い、参考例 29 と同様の方法により、白色粉末の表題化合物を 24.7 g 得た。収率 51%。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, δ) : 1.23 (3H, *t*, *J* 6.8), 3.73 (3H, *s*), 4.15 (2H, *d*, *J* 6.8), 5.00 (2H, *s*), 6.04 (2H, *s*), 6.91 (2H, *d*, *J* 8.8), 7.183 (1H, *s*), 7.184 (2H, *d*, *J* 8.

8).

(参考例 3 1)

5 - ヨード - 1 - メチルイミダゾール - 4 - カルボン酸エチル

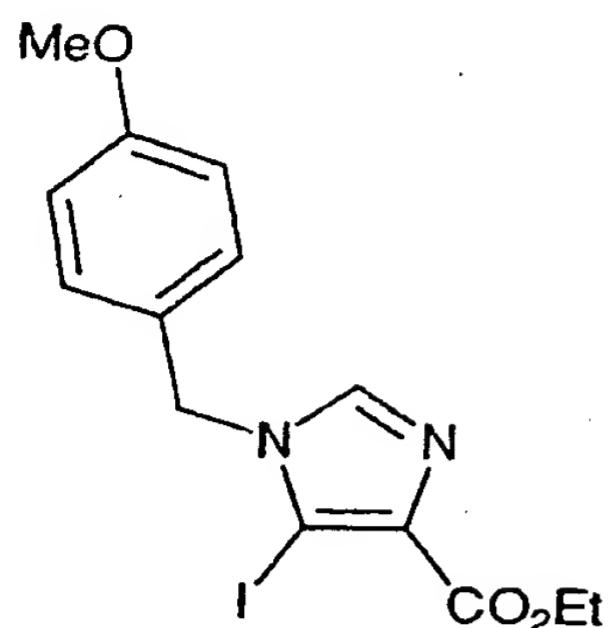


参考例 2 9 の化合物 (1.00 g、5.91 mmol) の 6 N 塩酸 (10 ml) 溶液に -20 °C にて亜硝酸ナトリウム (2.04 g、29.6 mmol) の水 (10 ml) 溶液を滴下し、同温にて 15 分間攪拌した。反応液を 0 °C に昇温させ、ヨウ化カリウム (9.81 g、59.1 mmol) の水 (20 ml) 溶液を滴下した。滴下終了後、同温にて 5 時間攪拌した。反応液を室温まで昇温し、10% 水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル - ジイソプロピリエーテル混合溶液で再結晶し、白色粉末の表題化合物を 883 mg 得た。収率 53%。

¹ H-NMR (DMSO-*d*₆, δ): 1.29 (3H, *t*, *J* 7.3), 3.64 (3H, *s*), 4.23 (2H, *q*, *J* 7.3), 8.13 (1H, *s*).

(参考例 3 2)

5 - ヨード - 1 - [(4 - メトキシフェニル) メチル] イミダゾール - 4 - カルボン酸エチル

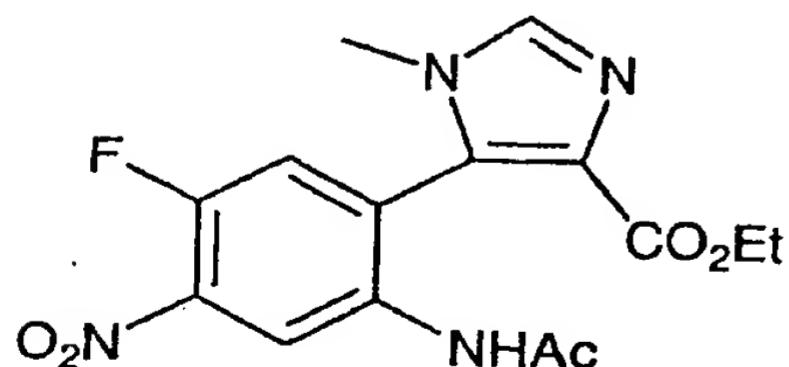


参考例 3 0 の化合物 (1. 0 0 g、3. 6 3 m m o l) を用い、参考例 3 1 と同様の方法により、白色粉末の表題化合物を 1. 1 5 g 得た。収率 8 2 %。

¹ H-N M R (D M S O-*d*₆, δ): 1. 2 8 (3 H, *t*, *J* 7. 3), 3. 7 3 (3 H, *s*), 4. 2 2 (2 H, *q*, *J* 7. 3), 5. 2 1 (2 H, *s*), 6. 9 2 (2 H, *d*, *J* 8. 8), 7. 1 2 (2 H, *d*, *J* 8. 8), 8. 1 7 (1 H, *s*).

(参考例 3 3)

5-(2-アセトアミド-5-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1-メチルイミダゾール-4-カルボン酸エチル



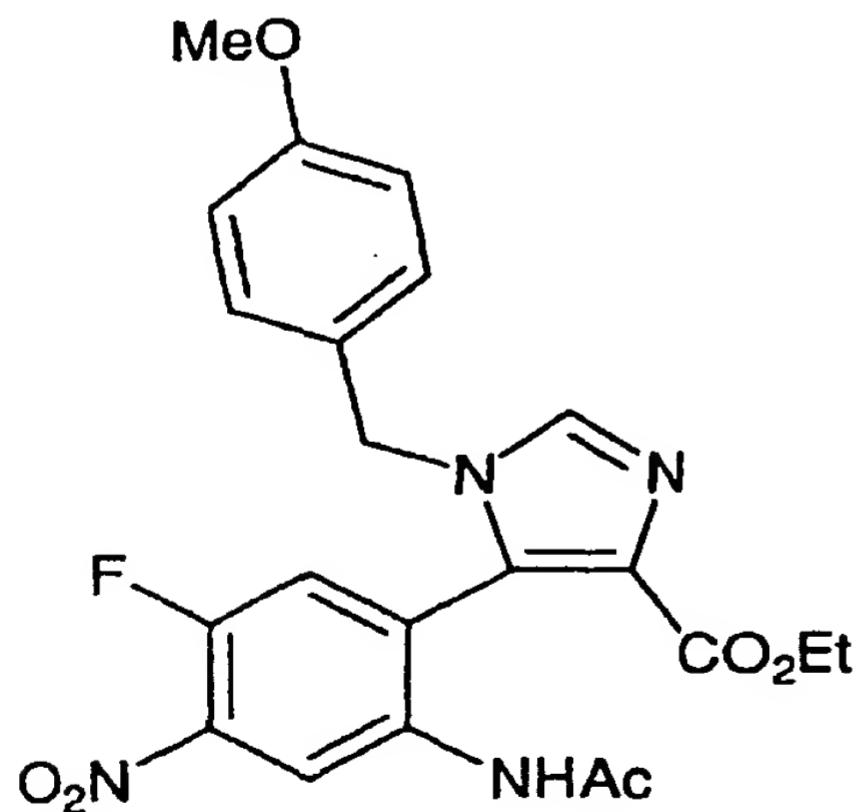
参考例 3 1 の化合物 (2 8 3 m g、1. 1 4 m m o l) の 1、4-ジオキサン (7 m l) 溶液に、参考例 2 8 の化合物 (1 3 3 m g、0. 5 7 1 m m o l)、ジフェニルfosフィノフェロセンジクロロパラジウム：塩化メチレン (1 : 1) 錯体 (4 6. 6 m g、0. 0

5.71 mmol) および 2 mol/1 炭酸ナトリウム水溶液 (85.7 ml) を加え、100°C にて 6 時間攪拌した。冷後、反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル = 1:5 ~ 0:10) に付し、淡黄色粉末の表題化合物を 31.0 mg 得た。収率 15%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.03 (3H, t, J 6.8), 1.91 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.96-4.07 (2H, m), 7.70 (1H, d, J 11.7), 7.93 (1H, s), 8.55 (1H, d, J 7.3), 9.51 (1H, s).

(参考例 34)

5-(2-アセトアミド-5-フルオロ-4-ニトロフェニル)-1-[(4-メトキシフェニル)メチル]イミダゾール-4-カルボン酸エチル



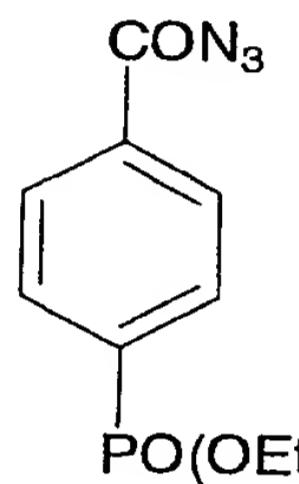
参考例 32 の化合物 (420 mg, 1.29 mmol) を用い、参考例 33 と同様の方法により、淡黄色粉末の表題化合物を 22.0 mg 得た。収率 3.7%。

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ): 1.02 (3H, t, J 7.

3), 1.92 (3 H, *s*), 3.70 (3 H, *s*), 3.97-4.06 (2 H, *m*), 4.76 (1 H, *d*, *J* 15.1), 5.02 (1 H, *d*, *J* 15.1), 6.80 (2 H, *d*, *J* 8.8), 6.92 (2 H, *d*, *J* 8.8), 7.32 (1 H, *d*, *J* 11.7), 8.01 (1 H, *s*), 8.64 (1 H, *d*, *J* 7.3), 9.25 (1 H, *s*).

(参考例 35)

(4-ジエトキシホスホリル) ベンゾイル アジド

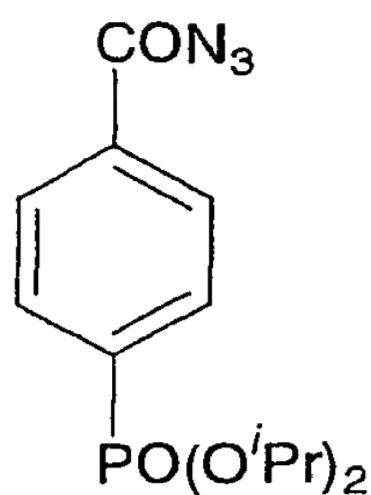


(4-ジエトキシホスホリル) 安息香酸 (100 mg、0.387 mmol) のテトラヒドロフラン (5 ml) 溶液にジフェニルホスホリル アジド (128 mg、0.464 mmol) およびトリエチルアミン (47.0 mg、0.464 mmol) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:3~1:5) に付し、無色液体の表題化合物を93.0 mg 得た。収率85%。

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, d): 1.24 (3 H, *t*, *J* 7.3), 4.01-4.10 (4 H, *m*), 7.90 (2 H, *dd*, *J* 7.8, 12.7), 8.10 (2 H, *dd*, *J* 3.9, 7.8).

(参考例 36)

[4-ジ(2-プロポキシ)ホスホリル] ベンゾイル アジド



[4-ジ(2-プロポキシ)ホスホリル]安息香酸(2.72g、9.50mmol)を用い、参考例35と同様の方法により、白色粉末の表題化合物を2.85g得た。収率96%。

¹H-NMR(DMSO-d₆, d): 1.18(6H, d, J6.3), 1.29(6H, d, J6.3), 4.56-4.64(2H, m), 7.89(2H, dd, J8.3, 12.7), 8.09(2H, d d, J3.9, 8.3).

[生物活性]

AMPA受容体に対する結合実験

ラット大脳皮質から調整した粗シナプトソーム膜標品にAMPA受容体に選択的に結合する [³H]-AMPA(最終濃度: 5nmol/1)、チオシアニ酸カリウム(最終濃度: 100mmol/1)および被験化合物を加え、0°Cで30分間インキュベートした。吸引濾過により反応停止後、フィルター上の放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。 [³H]-AMPAの特異的結合量はグルタミン酸(1mmol/1)存在下での非特異的結合量を総結合量から差し引くことにより求めた。被験化合物非存在下における [³H]-AMPA結合を100とし、50%低下させる化合物の濃度(I_C₅₀値)を求め、これをK_i値に変換して、各化合物のAMPA受容体への結合能を算出した(Eur. J. Pharmacol., 1993, 246, 195-204)。

活性表 - A

被験化合物 $[{}^3\text{H}]$ - AMPA (Ki : nmol/l)

| | |
|--------|---------|
| 実施例 1 | 3 0 0 |
| 実施例 5 | 4 8 |
| 実施例 6 | 1 8 |
| 実施例 8 | 0 . 1 5 |
| 実施例 10 | 2 8 0 |
| 実施例 13 | 2 6 0 |
| 実施例 14 | 2 1 0 |
| 実施例 15 | 2 0 |

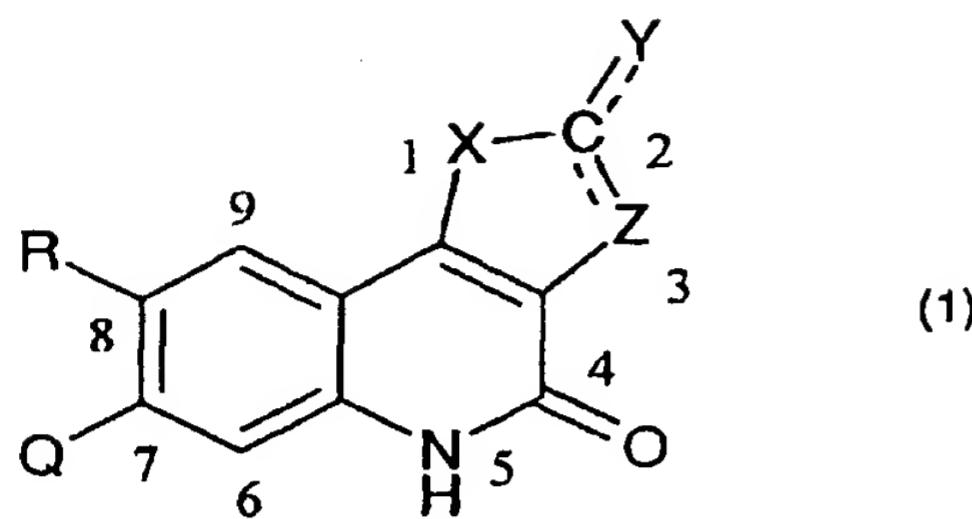
産業上利用可能性

上記結果から、本発明三環式化合物は興奮性アミノ酸受容体、特に、non-NMDA受容体のAMPA受容体に対する優れた拮抗作用を有する新規化合物であることが明らかとなった。

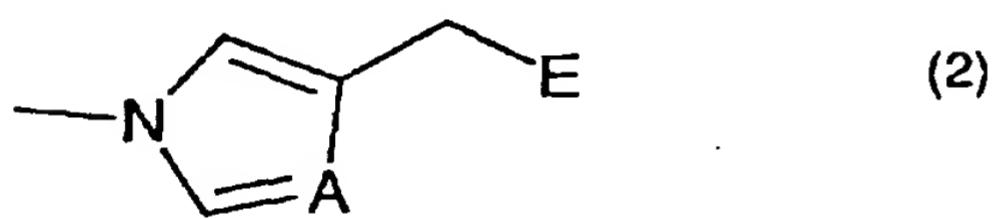
これら本発明化合物では、神経細胞死を引き起こす興奮性アミノ酸のAMPA受容体への結合を阻害することから前記した興奮性アミノ酸による脳神経細胞障害等の治療に有効である。

請求の範囲

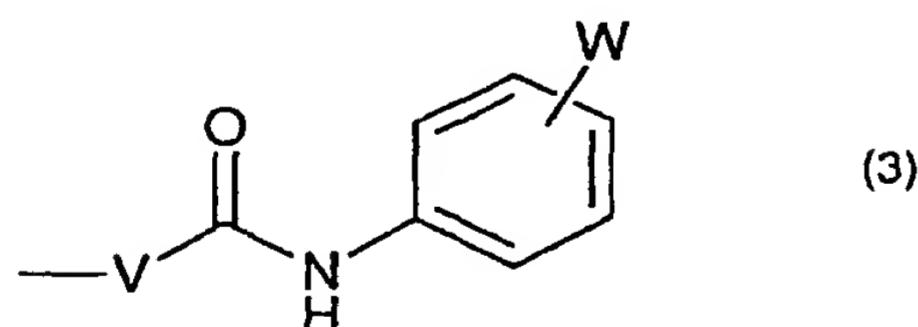
1. 一般式 (1)



(式中 R はハロゲン原子、又は一般式 (2))



(式中 A は窒素原子、=CH-を表し、E は水酸基、または一般式 (3))



(式中 V は酸素原子、-NH-を表し、W はハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルコキカルボニル基、ホスホノ基、ジ低級アルキルホスホリル基を表す) を表し、
 Q はニトロ基、トリフルオロメチル基を表し、
 X は酸素原子、又は一般式 (4))



(式中 T は水素原子、低級アルキル基、置換基を 1 個以上有してもよいアラルキル基を表す) を表し、

C=Y 及び C=Z はいずれか一方が単結合を表す時、もう一方は二重結合を表し、

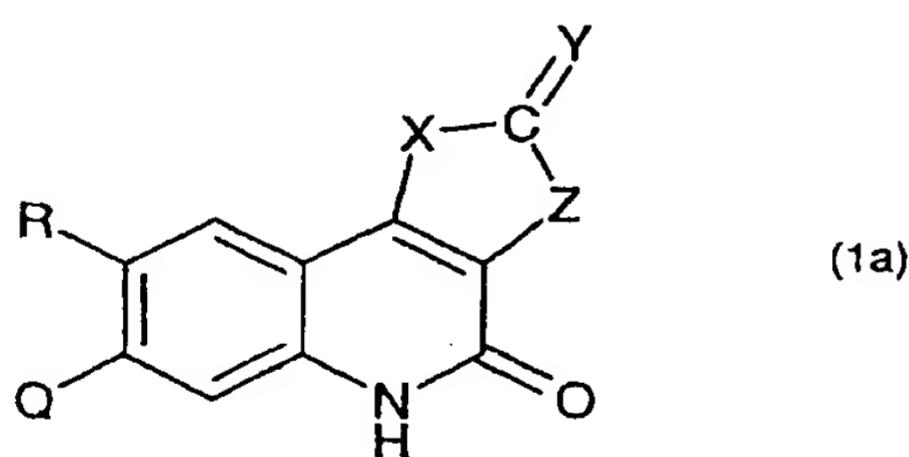
Y は C=Y が単結合の時、水素原子、低級アルキル基を表し、

C=Y が二重結合の時、酸素原子を表し、

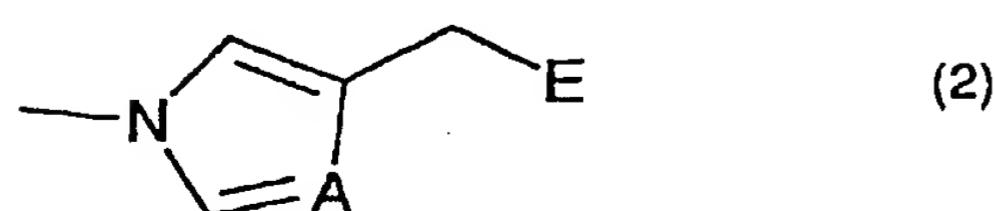
Z は C=Z が単結合の時、-NH- を表し、C=Z が二重結合の時、窒素原子を表す)

で表される三環式化合物とその付加塩。

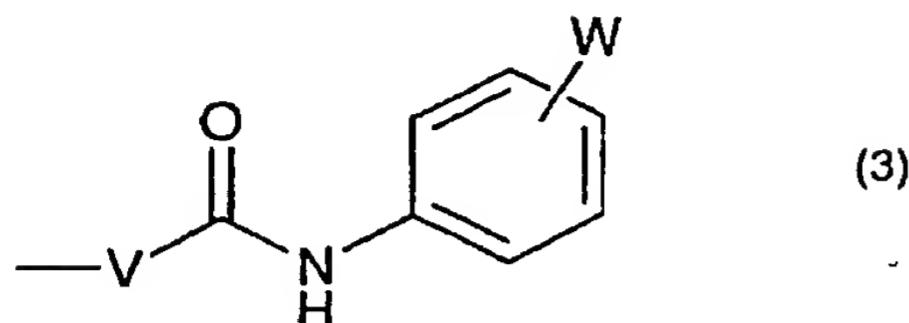
2. 一般式 (1a)



(式中 R はハロゲン原子、又は一般式 (2))



(式中 A は窒素原子、 $= \text{C H} -$ を表し、 E は水酸基、 または一般式 (3))



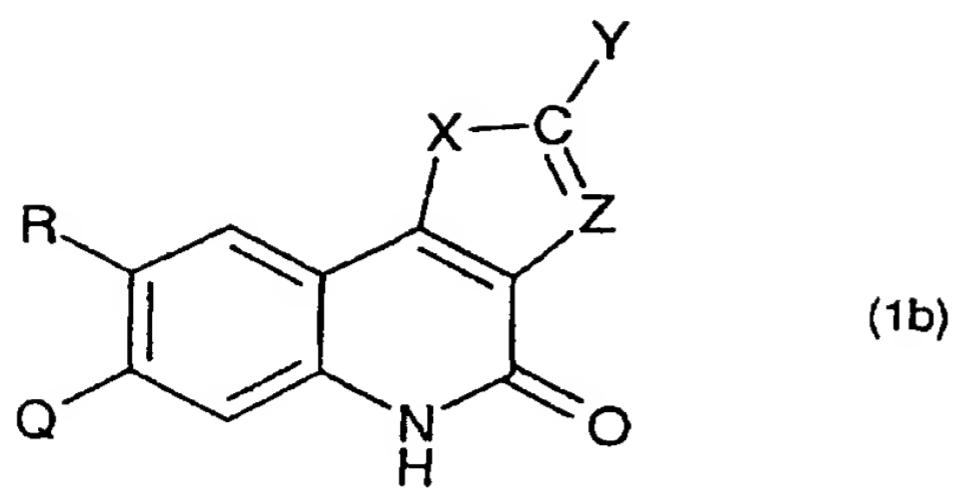
(式中 V は酸素原子、 $- \text{NH} -$ を表し、 W はハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルコキカルボニル基、ホスホノ基、ジ低級アルキルホスホリル基を表す) を表し、
 Q はニトロ基、トリフルオロメチル基を表し、
 X は酸素原子、又は一般式 (4))



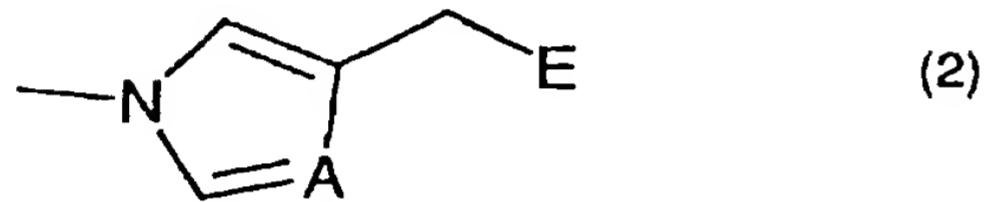
(式中 T は水素原子、低級アルキル基、置換基を 1 個以上有してもよいアラルキル基を表す) を表し、
 Y は酸素原子を表し、
 Z は $- \text{NH} -$ を表す)

で表される請求項 1 記載の $\text{C}=\text{Y}$ が二重結合であり、 $\text{C}=\text{Z}$ が单結合である三環式化合物とその付加塩。

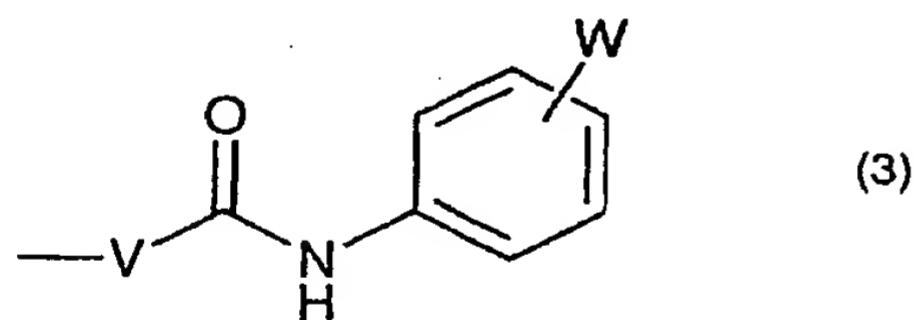
3. 一般式 (1 b)



(式中 R はハロゲン原子、又は一般式 (2))



(式中 A は窒素原子、=CH-を表し、E は水酸基、または一般式 (3))



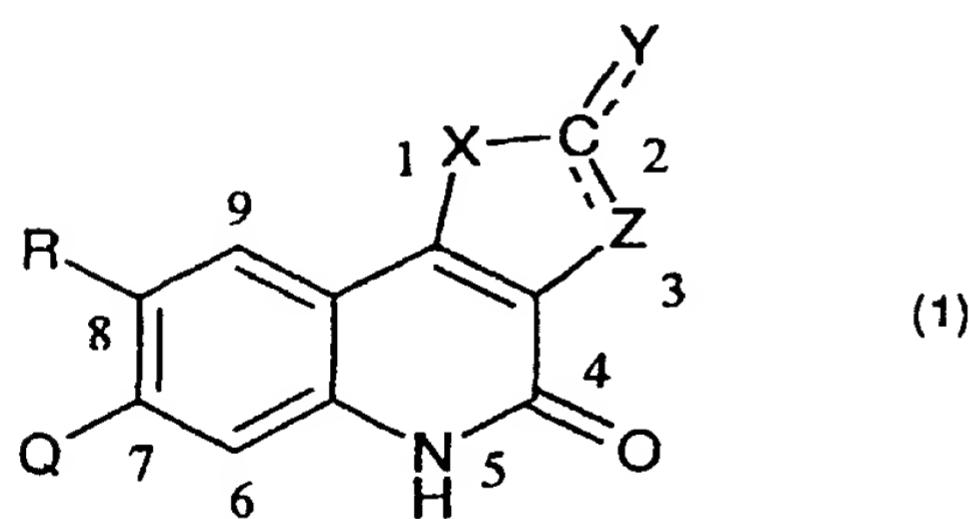
(式中 V は酸素原子、-NH-を表し、W はハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルコキカルボニル基、ホスホノ基、ジ低級アルキルホスホリル基を表す) を表す) を表し、
 Q はニトロ基、トリフルオロメチル基を表し、
 X は酸素原子、又は一般式 (4))



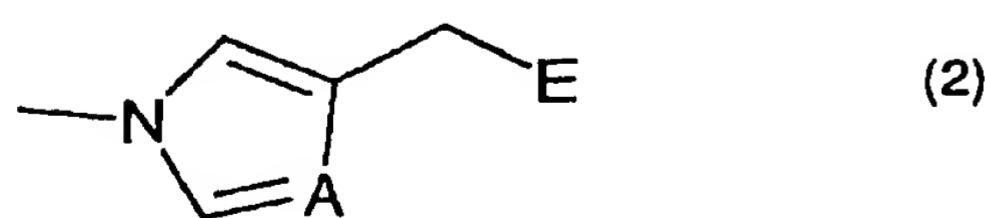
(式中 T は水素原子、低級アルキル基、置換基を 1 個以上有してもよいアラルキル基を表す) を表し、
 Y は水素原子、低級アルキル基を表し、
 Z は窒素原子を表す)

で表される請求項 1 記載の $C=Y$ が単結合であり、 $C=Z$ が二重結合である三環式化合物とその付加塩。

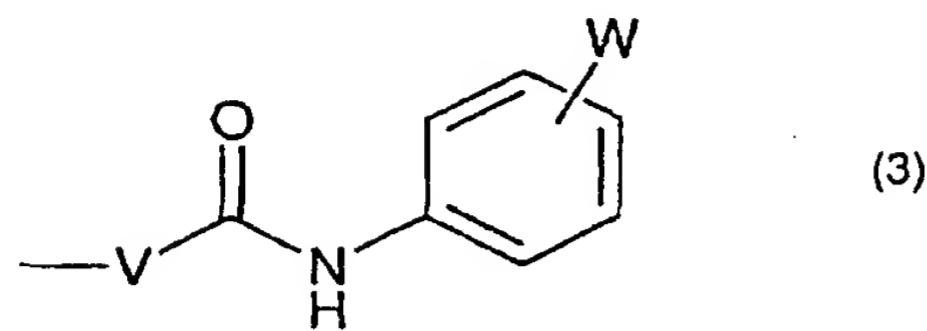
4. 一般式 (1)



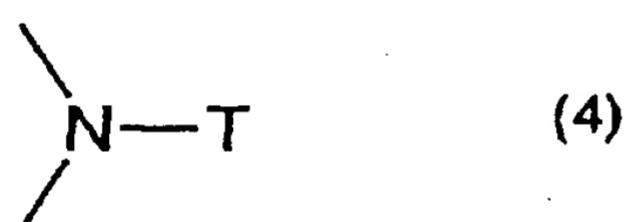
(式中 R はハロゲン原子、又は一般式 (2))



(式中 A は窒素原子、 $=CH-$ を表し、E は水酸基、または一般式 (3))



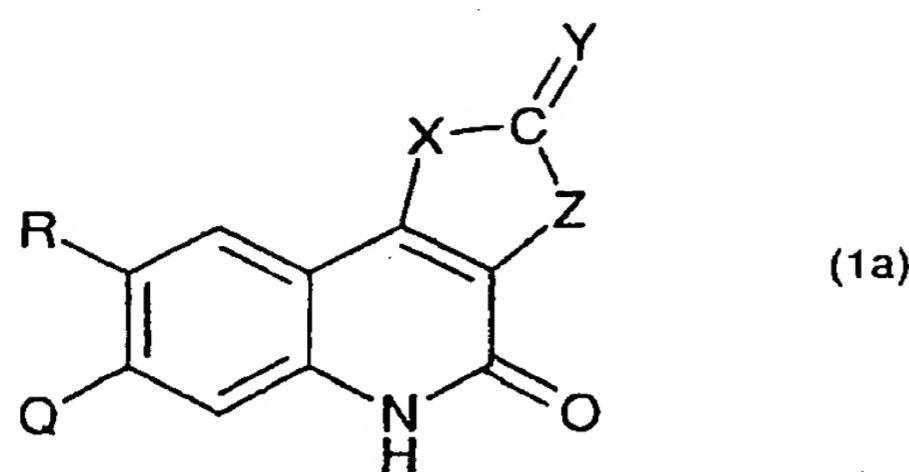
(式中 V は酸素原子、-NH- を表し、W はハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ホスホノ基、ジ低級アルキルホスホリル基を表す) を表し、
 Q はニトロ基、トリフルオロメチル基を表し、
 X は酸素原子、又は一般式 (4)



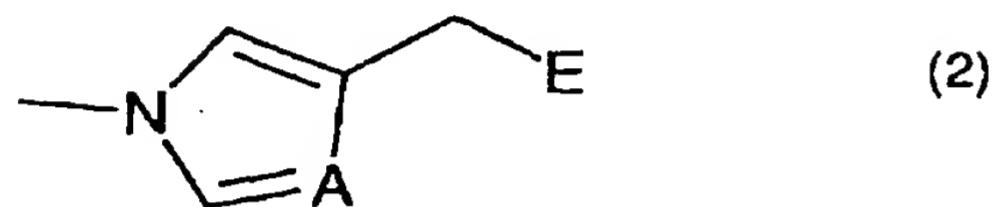
(式中 T は水素原子、低級アルキル基、置換基を 1 個以上有してもよいアラルキル基を表す) を表し、C=Y 及び C=Z はいずれか一方が単結合を表す時、もう一方は二重結合を表し、
 Y は C=Y が単結合の時、水素原子、低級アルキル基を表し、
 C=Y が二重結合の時、酸素原子を表し、
 Z は C=Z が単結合の時、-NH- を表し、C=Z が二重結合の時、窒素原子を表す)

で表される三環式化合物とその付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とする AMPA 受容体拮抗作用を有する興奮性アミノ酸拮抗薬。

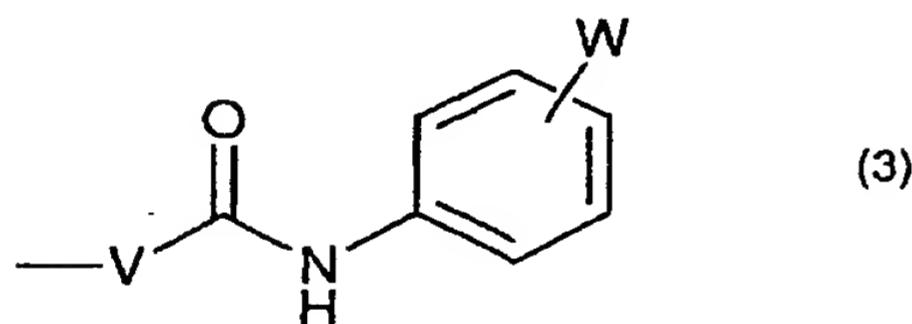
5. 一般式 (1a)



(式中 R はハロゲン原子、又は一般式 (2)



(式中 A は窒素原子、=CH-を表し、E は水酸基、または一般式 (3)



(式中 V は酸素原子、-NH-を表し、W はハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ホスホノ基、ジ低級アルキルホスホリル基を表す) を表す) を表し、
 Q はニトロ基、トリフルオロメチル基を表し、
 X は酸素原子、又は一般式 (4)



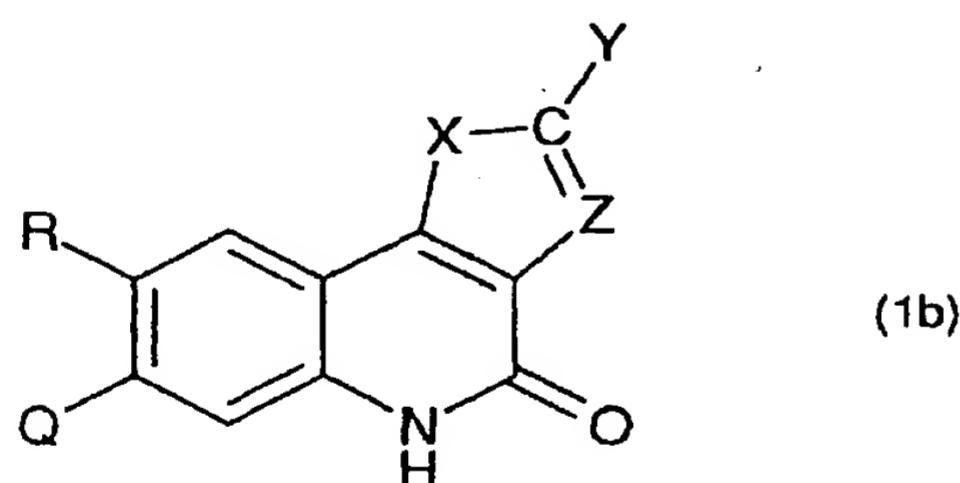
(式中 T は水素原子、低級アルキル基、置換基を 1 個以上有してもよいアラルキル基を表す) を表し、

Y は酸素原子を表し、

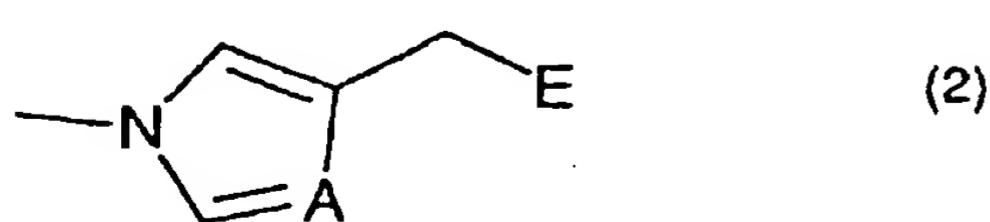
Z は $-\text{NH}-$ を表す)

で表される請求項 4 記載の $\text{C}=\text{Y}$ が二重結合であり、 $\text{C}=\text{Z}$ が単結合である三環式化合物とその付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とする AMPA 受容体拮抗作用を有する興奮性アミノ酸拮抗薬。

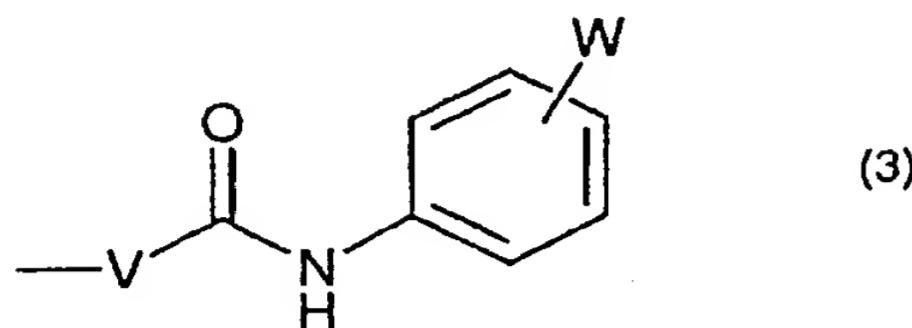
6. 一般式 (1b)



(式中 R はハロゲン原子、又は一般式 (2))



(式中 A は窒素原子、 $=\text{C}\text{H}-$ を表し、 E は水酸基、 または一般式 (3))



(式中 V は酸素原子、 $-\text{NH}-$ を表し、 W はハロゲン原子、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、ホスホノ基、ジ低級アルキルホスホリル基を表す) を表し、
 Q はニトロ基、トリフルオロメチル基を表し、
 X は酸素原子、又は一般式 (4))



(式中 T は水素原子、低級アルキル基、置換基を 1 個以上有してもよいアラルキル基を表す) を表し、
 Y は水素原子、低級アルキル基を表し、
 Z は窒素原子を表す)

で表される請求項 4 記載の $\text{C}=\text{Y}$ が単結合であり、 $\text{C}=\text{Z}$ が二重結合である三環式化合物とその付加塩の一種以上を有効成分として含有することを特徴とする AMPA 受容体拮抗作用を有する興奮性アミノ酸拮抗薬。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/09010

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D471/04, C07D498/04, A61K31/4745, A61P43/00, A61P25/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D471/04, C07D498/04, A61K31/4745, A61P43/00, A61P25/28

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| Y | WO, 95/32205, A1 (F. Hoffmann-La Roche AG), 30 November, 1995 (30.11.95), cited in the present application, claims & CA, 2189776, A & AU, 9526130, A1 & EP, 760819, A1 & CN, 1149295, A & BR, 9507672, A & ZA, 9504024, A & US, 5688803, A | 1-6 |
| Y | MacLeod, Angus M. et al., "Identification of 3,5-Dihydro-2-aryl-1H-pyrazolo[3,4-c]quinoline-1,4(2H)-diones as Novel High-Affinity Glycine Site N-Methyl-D-aspartate Antagonists" J. Med. Chem. (1995), Vol.38, No.12, pp.2239-43, Fig.1 | 1-6 |
| A | GB, 2288800, A1 (Merck Sharp Dohme Ltd.), 01 November, 1995 (01.11.95), cited in the present application, claims & US, 5580877, A | 1-6 |
| A | US, 5182290, A (Neurogen Corp.), 26 January, 1993 (26.01.93), cited in the present application, claims | 1-6 |

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12 March, 2001 (12.03.01)

Date of mailing of the international search report
21 March, 2001 (21.03.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/09010

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| | & US, 5312822, A & US, 5451585, A | |

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPOO/09010

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D 471/04, C07D 498/04, A61K 31/4745, A61P 43/00,
A61P 25/28

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D 471/04, C07D 498/04, A61K 31/4745, A61P 43/00,
A61P 25/28

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAPLUS (STN), CAOLD (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|---|------------------|
| Y | WO, 95/32205, A1 (F. Hoffmann-La Roche AG), 30.11月. 1995 (30.11.95), 本願で引用, 請求の範囲参照 & CA, 2189776, A & AU, 9526130, A1 & EP, 760819, A1 & CN, 1149295, A & BR, 9507672, A & ZA, 9504024, A & US, 5688803, A | 1-6 |
| Y | MacLeod, Angus M. et al., 'Identification of 3,5-Dihydro-2-aryl-1H-pyrazolo[3,4-c]quinoline-1,4(2H)-diones as Novel High-Affinity Glycine Site N-Methyl-D-aspartate Antagonists' J. Med. Chem. (1995), Vol. 38, No. 12, pp. 2239-43, 図1参照 | 1-6 |

V C欄の続きにも文献が列挙されている。

 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

| | |
|---|--|
| 国際調査を完了した日 12.03.01 | 国際調査報告の発送日 21.03.01 |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | 特許庁審査官 (権限のある職員) 新留 豊 電話番号 03-3581-1101 内線 3452  4C 9639 |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|---|------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
| A | GB, 2288800, A1 (Merck Sharp and Dohme Ltd.), 1.11月.1995 (01.11.95), 本願で引用, 請求の範囲参照 & US, 5580877, A | 1-6 |
| A | US, 5182290, A (Neurogen Corp.), 26.1月.1993 (26.01.93), 本願で引用、請求の範囲参照 & US, 5312822, A & US, 5451585, A | 1-6 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)